

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-529154

(P2004-529154A)

(43) 公表日 平成16年9月24日 (2004.9.24)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

C07D 401/04

A61K 7/00

A61K 7/42

A61K 7/48

A61K 31/4436

F I

C07D 401/04

A61K 7/00

A61K 7/42

A61K 7/48

A61K 31/4436

テーマコード (参考)

4C063

4C083

4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 306 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-583424 (P2002-583424)

(86) (22) 出願日 平成14年4月2日 (2002.4.2)

(85) 翻訳文提出日 平成15年9月25日 (2003.9.25)

(86) 国際出願番号 PCT/IB2002/001137

(87) 国際公開番号 W02002/085897

(87) 国際公開日 平成14年10月31日 (2002.10.31)

(31) 優先権主張番号 60/281,380

(32) 優先日 平成13年4月5日 (2001.4.5)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 500533097

トレント・ファーマシューティカルズ・リミテッド

インド国グジャラット・ステイト、アーメダバード380 009、オフ、アシュラム・ロード、ニア・ディネシュ・ホール、トレント・ハウス (番地なし)

(74) 代理人 100100608

弁理士 森島 なるみ

(72) 発明者 サンカラナラヤナン、アラングディ

インド国グジャラット・ステイト、アーメダバード-380015、オップ・ジャッジズ・バンガロウズ、プレミアム・ロード、スワスティック・パーク、B-7

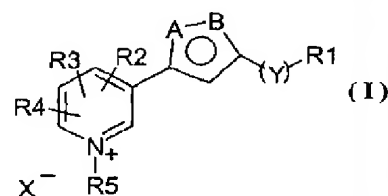
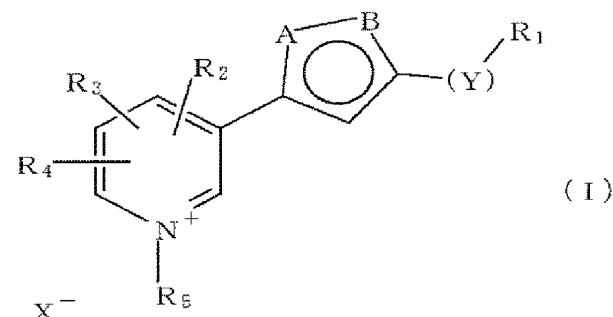
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 老化に関連及び糖尿病性血管性合併症のための複素環式化合物

(57) 【要約】

本発明は一般式 (1)

【化1】



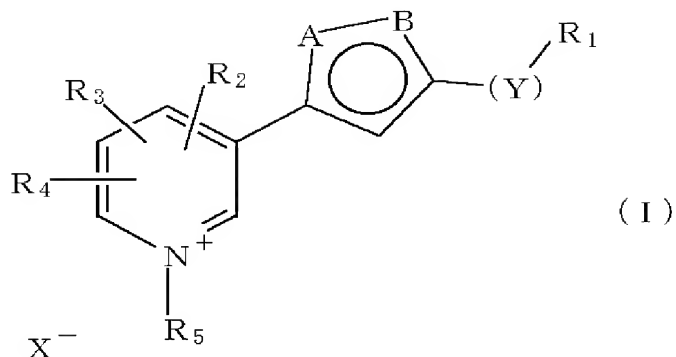
の新規な種類の5員複素環式環化合物及びその製薬学的又は化粧品学的に許容され得る塩を開示し、式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、A、B、X及びYは明細書で定義した通りである。本発明はこれらの化合物の製造法ならびに、特に老化関連及び糖尿病性血管性合併症の処置におけるそれらの治療的及び化粧品学的適用も開示する。当該化合物はAGE（進行したグリケーション最終産物）破壊剤、AGE阻害剤及びラジカル掃去剤の三

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式(I)

## 【化1】



〔式中、

$R_1$  は直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、( $C_5 - C_7$ ) シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ビスシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルから選ばれ、ここで1個もしくはそれより多いヘテロ原子は、存在する場合、独立してO、N又はSから選ばれ且つ場合により置換されていることができ、ここで置換基はハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、オキソ及びオキシムより成る第1の群から、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_8$ ) アルキル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ペルハロアルキル、ペルハロシクロアルキル、アリール、アラルキル、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アラルコキシアルキル、ペルハロアリール、アルキルヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ペルハロヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルキルアリール、ペルハロヘテロアリール、アシル、アルコキシアルキル、チオアルキル及びチオアリールより成る第2の群から選ばれ、ここで該第2の群からの置換基は場合により  $R_{10}$  で置換されていることができ、そして場合により且つ独立して  $-(CO)O-$ 、 $-(CO)NH-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(SO)-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-(SO_2)NH-$  又は  $-NH(CO)-$  で架橋されていることができ；

Yはなし(nul1)、( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル-Z又は( $C_2 - C_{12}$ ) アルキルより成る群から選ばれ、ここでZは硫黄、酸素又は窒素から選ばれ；

A及びBは独立してNH、 $NR_6$ 、硫黄、酸素又は炭素から選ばれてヘテロ芳香環系を形成し；

$R_2$ 、 $R_3$  及び  $R_4$  は独立して水素、ハロゲン、 $NO_2$ 、 $N=C(R_8)(R_9)$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-OR_8$ 、ペルハロアルキル、 $-(CO)NR_8R_9$ 、 $-(CO)R_8$ 、 $-(CO)OR_8$ 、 $-O(CO)R_8$ 、 $-NH(CO)R_8$  より成る第1の群から、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、( $C_5 - C_7$ ) シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ビスシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルより成る第2の群から選ばれ、ここで該第2の群の1個もしくはそれより多いメンバーは、存在する場合、場合により  $R_{10}$  で置換されていることができ且つここで1個もしくはそれより多いヘテロ原子は、存在する場合、独立してO、N又はSから選ばれ；

$R_5$  はなしであるか、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、( $C_5 - C_7$ ) シクロアルケニル、ビスシクロアルキル；場合により  $R_{10}$  で置換されていることができる  $CH_2(CO)R_7$ 、 $CH_2(CO)NHR_8$ 、 $CH_2(CO)NR_8R_9$  及び  $CH_2(CO)OR_7$  より成る群から選ばれ；

$R_6$  及び  $R_7$  は独立して直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_8$ ) アルキル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ペルハロアルキル、ペルハロシクロアルキル、アリール、アラルキル、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アラルコキシアルキル、ペルハロアリール、アルキルヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリロアルキル、ペルハロヘテロシクリロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルキルアリール、ペルハロヘテロアリール、アシル、ベンゾイル、アルコキシアルキル、チオアルキル及びチオアリールより成る群から選ばれ、ここで該群のメンバーは場合により  $R_{10}$  で置換されていることができ；

$R_8$  及び  $R_9$  は独立して直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、アルコシアリール、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アルコシアリール、ペルハロアルキル、( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、ペルハロシクロアルキル、ハロヘテロシクロアルキル、シアノヘテロシクロアルキル、ペルハロヘテロシクロアルキル、( $C_5 - C_7$ ) シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ビスシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ペルハロアリール、ペルハロヘテロアリールより成る群から選ばれ、ここで該群の置換基は場合により  $R_{10}$  で置換されていることができ；

$R_{10}$  はハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、オキソ、ペルハロアルキル ( $C_1 - C_6$ ) 又はオキシムから選ばれ；

Xはハライドイオン、酢酸イオン、過塩素酸イオン、スルホン酸イオン、シュウ酸イオン、クエン酸イオン、トシレートイオン、マレイン酸イオン、メシレートイオン、炭酸イオン、亜硫酸イオン、リン酸水素イオン、ホスホン酸イオン、リン酸イオン、 $BF_4^-$  及び  $PF_6^-$  より成る群から選ばれ、

但し、基／置換基が同じもしくは隣接する炭素もしくは窒素原子上に存在する場合、それらは場合により一緒になって、場合により1個もしくはそれより多い二重結合を含有していることができ且つ場合によりO、N又はSから選ばれる1個もしくはそれより多いヘテロ原子を含有していることができる5もしくは6もしくは7員環を形成することができる]

により示される化合物及びその製薬学的もしくは化粧品学的に許容され得る塩。

#### 【請求項2】

該製薬学的／化粧品学的に許容され得る塩がアルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩から選ばれるカルボン酸の塩；リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン及びコリンから選ばれる有機塩基の塩；アンモニウムもしくは置換アンモニウム塩、アルミニウム塩；あるいは硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩、ホウ酸塩、ハロゲン化水素塩、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、パルミチン酸塩 (palmitates)、メタンスルホン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、アスコルビン酸塩、グリセロリン酸塩及びケトグルタル酸塩より成る群から選ばれる酸付加塩である、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項3】

$R_1$  が直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールから選ばれる置換されているか、もしくは置換されていない基であり、ここで1個もしくはそれより多いヘテロ原子は、存在する場合、独立してO、N又はSから選ばれる、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項4】

Yがなし、( $C_1 - C_8$ ) アルキル-Z及び( $C_1 - C_8$ ) アルキルより成る群から選ばれ、ここでZは硫黄、酸素又は窒素から選ばれる、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項5】

A及びBが独立してNH及び $NR_6$  から選ばれる、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項6】

$R_2$ 、 $R_3$  及び  $R_4$  が独立して水素、ハロゲン、 $NO_2$  及びペルハロアルキルより成る群から選ばれる、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項7】

$R_5$  がなしであるか、あるいは場合により $R_{10}$  で置換されていることができる $CH_2$  ( $CO$ )  $R_7$  及び $CH_2$  ( $CO$ )  $NHR_8$  の群から選ばれる、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項8】

Xがハライドである請求項1に記載の化合物。

## 【請求項9】

以下の化合物または製薬学的に許容され得るそれらの塩から成る群から選ばれる請求項1に記載の：

- a) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド；
- b) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)オキサゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド；
- c) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{1-(2-チエン-2'-イル)-2-オキソエチルピリジニウム-4-チオ}メチル-ピラゾール-5-イル]ピリジニウムジブロミド；
- d) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{1-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド；
- e) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[{3-フェニルメチル}-1-{2-ピリジル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド；
- f) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル-1-ピリジル}ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド；
- g) 1-[2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソエチル]-3-[3-{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド；
- h) 1-{2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル}-3-[3{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)エチル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド；
- i) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド；
- j) 3,5-ビス-[1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-ピリジニウム-3-イル]-ピラゾールジブロミド；
- k) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド；
- l) 1-(2-(5'-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド；
- m) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[1-フェニル,3-{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド；
- n) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド；
- o) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド；
- p) 1-(2-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド；
- q) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド；
- r) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル]ピラゾール-5-イル]ピリジニウム



クロリド；

s) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド；

t) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド；

u) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド；

v) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド；

w) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド；

x) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド；

y) 1-[2-(1-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル]-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド；

z) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)-1-フェニル-ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド；

aa) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド；

bb) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド；

cc) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド；

dd) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド；

ee) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド；

ff) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド；

gg) 1-(2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド；

hh) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド；

ii) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド；

jj) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド；

kk) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド；

ll) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド；

mm) 3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジン塩酸塩；

nn) 3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジン塩酸塩；

oo) 3-[(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジン；

pp) 3-[3-(2-シクロヘキシル-エチル)-ピラゾール-5-イル]ピリジン；

qq) 1-(2-ナフチル-2-オキシエチル)-3[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド;  
 rr) 1-(フェニルメチル)-3[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド;  
 ss) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキシエチル)-3[(3-(1-ナフチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド;  
 tt) 1-(2-フェニル-2-オキシエチル)-3[3(チエン-2-イル-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド;  
 uu) 1-(2-(5-メチル-2-チエン-2-オキシエチル)-3-[3(2-フェニルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド;  
 vv) 1-(2-(5-メチル-2-チエン-2-オキシエチル)-3-[3-(3-フェノキシプロピル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド;  
 ww) 1-(イソプロピル)-3[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド;  
 xx) 1-(2-(5-メチル-2-チエン-2-オキシエチル)-3-[3(チオフェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド;  
 yy) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキシエチル)-3[(3-(N-メチル-インドール-3-イルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド;  
 zz) 1-(2-ナフチル-2-オキシエチル)-3[(3-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド;  
 aaa) 1-(2-(1,4-ベンゾジオキサ-6-イル-アミノ-2-オキシエチル)-3[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド;  
 bbb) 1-(2-チエン-2'-イル)-2-オキシエチル)-3[(3-フェニル)ピラゾール-5-イル]-5-プロモピリジニウムクロリド;  
 ccc) 1-(2-チエン-2'-イル)-2-オキシエチル)-3[(3-フェニル)ピラゾール-5-イル]キノリニウムクロリド  
 及び  
 ddd) 3-[(3-フェニル)ピラゾール-5-イル]キノリン。

【請求項10】

(a) 適した塩基中で非置換/置換アセチルピリジンをアルキル/アリールエステルと反応させることにより、あるいは適した塩基中で非置換/置換アリールエステルを非置換/置換アリールメチルケトンと反応させることにより、対応する1,3-ジケト化合物を製造し;

(b) 段階(a)で得られる生成物を環化し、そして場合により

(c) アルコール性及び/又は高沸点溶媒中で四級化剤を用い、還流下に6~48時間、段階(b)で得られる置換ピリジンを四級化して所望の化合物を得る  
 段階を含む、請求項1で定義されている一般式(I)の化合物の製造法。

【請求項11】

製薬学的に有効な量の請求項1で定義されている一般式(I)の化合物の1種もしくはそれより多く又は単数種もしくは複数種の製薬学的に許容され得るそれらの塩を、製薬学的に許容され得る担体、希釈剤、溶媒又は賦形剤との混合物において含む医薬組成物。

【請求項12】

経口用調剤の形態である、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項13】

該許容され得る担体、希釈剤、溶媒又は賦形剤が澱粉、ラクトース、ポリビニルピロリドン(K-30)、タルク及びステアリン酸マグネシウムより成る群から選ばれる、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項14】

非経口用調剤の形態である、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項15】

請求項1で定義されている一般式(I)の化合物の1種もしくはそれより多くをポリエチレングリコール400中に溶解し、そのようにして得られる溶液を、等張液又は水を用いて希釈して所望の濃度とすることを含む、請求項14に記載の非経口用調剤の製造方法。

【請求項16】

ローション、オーラルリンス及び練り歯磨きの形態である、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項17】

該化合物が：

- a) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- b) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェニルメチル)オキサゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- c) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{1-(2-チエン-2'-イル)-2-オキソエチル}ピリジニウム-4-チオ}メチル-ピラゾール-5-イル]ピリジニウムジブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- d) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{1-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- e) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ {3-フェニルメチル}-1-{2-ピリジル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- f) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{ (3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル-1-ピリジル}ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- g) 1-[2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソエチル]-3-[3-{ (3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- h) 1-{2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル}-3-[3-{ (3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)エチル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- i) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- j) 3,5-ビス-[1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-ピリジニウム-3-イル]-ピラゾールジブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- k) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- l) 1-(2-(5'-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- m) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[1-フェニル,3-{ (3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- n) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- o) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- p) 1-(2-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的

に許容され得る塩；

q) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ (3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

r) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3, -(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

s) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

t) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル)ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

u) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル)ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

v) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ (3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル)ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

w) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

x) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

y) 1-[2-(1-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル]-3-[ (3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

z) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ {3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル} 1-フェニル-ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

aa) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

bb) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル)ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

cc) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

dd) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

ee) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

ff) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

gg) 1-(2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

h h) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

i i) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

j j) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

k k) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

l l) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

m m) 3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジン塩酸塩又はその製薬学的に許容され得る塩;

n n) 3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジン塩酸塩又はその製薬学的に許容され得る塩;

o o) 3-[(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジン又はその製薬学的に許容され得る塩;

p p) 3-[3-(2-シクロヘキシル-エチル)-ピラゾール-5-イル]ピリジン又はその製薬学的に許容され得る塩;

q q) 1-(2-ナフチル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

r r) 1-(フェニルメチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

s s) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-(1-ナフチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

t t) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[3(チエン-2-イル-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

u u) 1-(2-(5-メチル-2-チエン-2-オキソエチル)-3-[3(2-フェニルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

v v) 1-(2-(5-メチル-2-チエン-2-オキソエチル)-3-[3-(3-フェノキシプロピル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

w w) 1-(イソプロピル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

x x) 1-(2-(5-メチル-2-チエン-2-オキソエチル)-3-[3(チエン-2-イル-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

y y) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-(N-メチル-インドール-3-イル-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

z z) 1-(2-ナフチル-2-オキソエチル)-3-[(3-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

a a a) 1-(2-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル-アミノ-2-オキソエチル)-3-[3(フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

b b b) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3[(3-フェニル)ピラゾール-5-イル]-5-ブromo-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

c c c) 1-(2-チエン-2'-イル)-2-オキソエチル)-3[(3-フェニル)ピラゾール-5-イル]キノリニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩及び

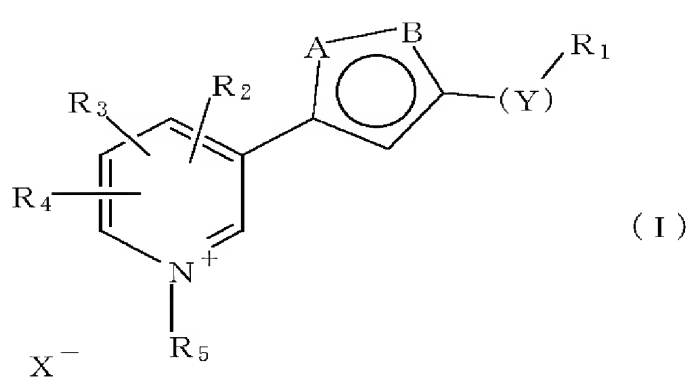
d d d) 3-[(3-フェニル)ピラゾール-5-イル]キノリン又はその製薬学的に許容され得る塩

より成る群から選ばれる、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項18】

式(I)

【化2】



[式中、

$R_1$  は直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、( $C_5 - C_7$ ) シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ビスシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルから選ばれ、ここで1個もしくはそれより多いヘテロ原子は、存在する場合、独立してO、N又はSから選ばれ且つ場合により置換されていることができ、ここで置換基はハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、オキソ及びオキシムより成る第1の群から、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_8$ ) アルキル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ペルハロアルキル、ペルハロシクロアルキル、アリール、アラルキル、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アラルコキシアルキル、ペルハロアリール、アルキルヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリロアルキル、ペルハロヘテロシクリロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルキルアリール、ペルハロヘテロアリール、アシル、アルコキシアルキル、チオアルキル及びチオアリールより成る第2の群から選ばれ、ここで該第2の群からの置換基は場合により  $R_{10}$  で置換されていることができ、そして場合により且つ独立して  $-(CO)O-$ 、 $-(CO)NH-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(SO)-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-(SO_2)NH-$  又は  $-NH(CO)-$  で架橋されていることができ;

Yはなし、( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル-Z又は( $C_2 - C_{12}$ ) アルキルより成る群から選ばれ、ここでZは硫黄、酸素又は窒素から選ばれ;

A及びBは独立してNH、 $NR_6$ 、硫黄、酸素又は炭素から選ばれてヘテロ芳香環系を形成し;

$R_2$ 、 $R_3$  及び  $R_4$  は独立して水素、ハロゲン、 $NO_2$ 、 $N=C(R_8)(R_9)$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-OR_8$ 、ペルハロアルキル、 $-(CO)NR_8R_9$ 、 $-(CO)R_8$ 、 $-(CO)OR_8$ 、 $-O(CO)R_8$ 、 $-NH(CO)R_8$  より成る第1の群から、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、( $C_5 - C_7$ ) シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ビスシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルより成る第2の群から選ばれ、ここで該第2の群の1個もしくはそれより多

いメンバーは、存在する場合、場合により $R_{10}$ で置換されていることができ且つここで1個もしくはそれより多いヘテロ原子は、存在する場合、独立してO、N又はSから選ばれ；

$R_5$  はなしであるか、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状( $C_1 - C_{12}$ )アルキル、( $C_2 - C_{12}$ )アルケニル、( $C_3 - C_7$ )シクロアルキル、( $C_5 - C_7$ )シクロアルケニル、ビシクロアルキル；場合により $R_{10}$ で置換されていることができる $CH_2$  ( $CO$ )  $R_7$ 、 $CH_2$  ( $CO$ )  $NHR_8$ 、 $CH_2$  ( $CO$ )  $NR_8 R_9$  及び $CH_2$  ( $CO$ )  $OR_7$ より成る群から選ばれ；

$R_6$  及び $R_7$  は独立して直鎖状もしくは分枝鎖状( $C_1 - C_8$ )アルキル、( $C_3 - C_7$ )シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ペルハロアルキル、ペルハロシクロアルキル、アリール、アラールキル、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アラールコキシアルキル、ペルハロアリール、アルキルヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリロアルキル、ペルハロヘテロシクリロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラールキル、アルキルアリール、ペルハロヘテロアリール、アシル、ベンゾイル、アルコキシアルキル、チオアルキル及びチオアリールより成る群から選ばれ、ここで該群のメンバーは場合により $R_{10}$ で置換されていることができ；

$R_8$  及び $R_9$  は独立して直鎖状もしくは分枝鎖状( $C_1 - C_{12}$ )アルキル、アルコキシアリール、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アルコキシアリール、ペルハロアルキル、( $C_2 - C_{12}$ )アルケニル、( $C_3 - C_7$ )シクロアルキル、ペルハロシクロアルキル、ハロヘテロシクロアルキル、シアノヘテロシクロアルキル、ペルハロヘテロシクロアルキル、( $C_5 - C_7$ )シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ビシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロアリール、ヘテロアラールキル、ペルハロアリール、ペルハロヘテロアリールより成る群から選ばれ、ここで該群の置換基は場合により $R_{10}$ で置換されていることができ；

$R_{10}$  はハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、オキソ、ペルハロアルキル( $C_1 - C_6$ )又はオキシムから選ばれ；

Xはハライドイオン、酢酸イオン、過塩素酸イオン、スルホン酸イオン、シュウ酸イオン、クエン酸イオン、トシレートイオン、マレイン酸イオン、メシレートイオン、炭酸イオン、亜硫酸イオン、リン酸水素イオン、ホスホン酸イオン、リン酸イオン、 $BF_4^-$  及び $PF_6^-$ より成る群から選ばれ、

但し、基/置換基が同じもしくは隣接する炭素もしくは窒素原子上に存在する場合、それらは場合により一緒になって、場合により1個もしくはそれより多い二重結合を含有していることができ且つ場合によりO、N又はSから選ばれる1個もしくはそれより多いヘテロ原子を含有していることができる5もしくは6もしくは7員環を形成することができる]

により示される化合物又はその製薬学的に許容され得る塩の、AGEの堆積により引き起こされる糖尿病性障害ならびに老化一関連疾患の処置における堆積したAGEの破壊のために有用な薬剤の製造における使用。

#### 【請求項19】

該薬剤がAGEの堆積により引き起こされる血管性及び神経血管性障害の処置において有用である、請求項18に記載の使用。

#### 【請求項20】

該薬剤がAGEの堆積により引き起こされる腎臓病、神経損傷、網膜症、免疫学的障害、酸化的ストレス、アテローム性動脈硬化症、細小血管症及び内皮機能不全の処置において有用である、請求項18に記載の使用。

#### 【請求項21】

該薬剤がAGEの堆積により引き起こされるアルツハイマー病、再狭窄、腹膜透析における異常な組織妨害及び勃起機能不全の処置における有用なAGEである、請求項18に記載の使用。

#### 【請求項22】

該薬剤がAGEの堆積により引き起こされる炎症性障害及び歯の変色ならびに他の臓器機能不全の処置において有用である、請求項18に記載の使用。

【請求項23】

請求項1で定義されている式(I)の化合物の有効量を単独で、又は抗糖尿病治療のための他の薬剤と組み合わせて、製薬学的に許容され得る担体、希釈剤又は賦形剤と一緒に投与することを含む、哺乳類内の前生成AGEの破壊により、AGEの堆積により引き起こされる疾患のために該哺乳類を処置するための方法。

【請求項24】

処置されるべき引き起こされる疾患が糖尿病及び老化関連血管性又は神経血管性障害から選ばれる、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

それにより処置されるべき引き起こされる疾患が糖尿病及び老化関連血管性又は神経血管性障害から選ばれる、請求項23に記載の方法。

【請求項26】

処置されるべき引き起こされる疾患が腎臓病学的障害、神経学的障害、アテローム性動脈硬化症、網膜性障害、炎症性障害、免疫学的障害、酸化的ストレス、口腔の非-酵素性褐色着色、内皮又は他の臓器機能不全及び成長障害より成る群から選ばれる、請求項23に記載の方法。

【請求項27】

処置されるべき引き起こされる疾患がアルツハイマー病、網膜症、腹膜透析における異常な組織妨害及び勃起機能不全より成る群から選ばれる、請求項23に記載の方法。

【請求項28】

該化合物が：

- a) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- b) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェニルメチル)オキサゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- c) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{1-(2-チエン-2'-イル)-2-オキソエチル}ピリジニウム-4-チオ}メチル-ピラゾール-5-イル]ピリジニウムジブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- d) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{1-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- e) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ {3-フェニルメチル}-1-{2-ピリジル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- f) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{ (3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル-1-ピリジル}ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- g) 1-[2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソエチル]-3-[3-{ (3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- h) 1-{2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル}-3-[3-{ (3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)エチル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- i) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- j) 3,5-ビス-[1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-ピリジニウム-3-イル]-ピラゾールジブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- k) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-



フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] -ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

l) 1-(2-(5'-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

m) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[1-フェニル, 3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル) メチル] ピラゾール-5-イル] -ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

n) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] -ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

o) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] -ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

p) 1-(2-(4-ベンジル-1-ペリジニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] -ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

q) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ (3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル) メチル) ピラゾール-5-イル] -ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

r) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3, -(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル) メチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

s) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

t) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3(2-シクロヘキシルエチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

u) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (3-(2-シクロヘキシルエチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

v) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ (3-(2-シクロヘキシルエチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

w) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

x) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

y) 1-[2-(1-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル]-3-[ (3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

z) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ {3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル) メチル} 1-フェニル-ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

aa) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル) -メチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

bb) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3-(2-シクロヘキシルエチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

c c) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

d d) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

e e) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

f f) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

g g) 1-(2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

h h) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

i i) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

j j) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

k k) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-(2-シクロヘキシルエチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

l l) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

m m) 3-[ (3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジン塩酸塩又はその製薬学的に許容され得る塩；

n n) 3-[ (3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジン塩酸塩又はその製薬学的に許容され得る塩；

o o) 3-[ (3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル) ピラゾール-5-イル] ピリジン又はその製薬学的に許容され得る塩；

p p) 3-[ 3-(2-シクロヘキシルエチル) -ピラゾール-5-イル] ピリジン又はその製薬学的に許容され得る塩；

q q) 1-(2-ナフチル-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

r r) 1-(フェニルメチル)-3-[ (3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

s s) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (3-(1-ナフチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

t t) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ 3(チエニル-2-イル)メチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

u u) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ 3(2-フェニルエチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

v v) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ 3-(3-

フェノキシプロピル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

ww) 1-(イソプロピル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

xx) 1-(2-(5-メチル-2-チエンル)-2-オキソエチル)-3-[(3-チオフェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

yy) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-(N-メチル-インドール-3-イルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

zz) 1-(2-ナフチル-2-オキソエチル)-3-[(3-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

aaa) 1-(2-(1,4-ベンゾジオキササン-6-イル-アミノ-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

bbb) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニル)ピラゾール-5-イル]-5-ブロモ-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

ccc) 1-(2-チエン-2'-イル)-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニル)ピラゾール-5-イル]キノリニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩及び

ddd) 3-[(3-フェニル)ピラゾール-5-イル]キノリン又はその製薬学的に許容され得る塩

より成る群から選ばれる、請求項23に記載の方法。

#### 【請求項29】

処置の必要がある哺乳類に、請求項1で定義されている一般式(I)の化合物の有効量を製薬学的に許容され得る担体、希釈剤又は賦形剤中で単独で、又は抗糖尿病治療のための他の薬剤と組み合わせて投与することを含む、AGEの破壊によりAGEの堆積を妨げるために哺乳類を処置するための方法。

#### 【請求項30】

それにより処置されるべき引き起こされる疾患が腎臓病学的障害、神経学的障害、アテローム性動脈硬化症、網膜性障害、炎症性障害、免疫学的障害、酸化的ストレス、口腔の非-酵素性褐色着色、内皮又は他の臓器機能不全及び成長障害から選ばれる、請求項29に記載の方法。

#### 【請求項31】

それにより処置されるべき引き起こされる疾患がアルツハイマー病、網膜症、腹膜透析における異常な組織妨害及び勃起機能不全から選ばれる、請求項29に記載の方法。

#### 【請求項32】

該化合物が:

a) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

b) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)オキサゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

c) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{1-(2-チエン-2'-イル)-2-オキソエチル}ピリジニウム-4-チオ}メチル-ピラゾール-5-イル]ピリジニウムジブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

d) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{1-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

e) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[{3-フェニルメチル}-1-{2-ピリジル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製

薬学的に許容され得る塩；

f) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}-ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

g) 1-[2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソエチル]-3-[3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル]-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

h) 1-{2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル}-3-[3{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)エチル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

i) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

j) 3,5-ビス-[1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-ピリジニウム-3-イル]-ピラゾールジブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

k) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

l) 1-(2-(5'-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

m) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[1-フェニル,3-{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

n) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

o) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

p) 1-(2-(4-ベンジル-1-ペペリジニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

q) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

r) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル]ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

s) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

t) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

u) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

v) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

w) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学

的に許容され得る塩；

x) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

y) 1-[2-(1-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル]-3-[ (3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

z) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ {3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル) メチル} 1-フェニル-ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

aa) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-メチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

bb) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3-(2-シクロヘキシルエチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

cc) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

dd) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

ee) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

ff) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル) メチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

gg) 1-(2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

hh) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

ii) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル) メチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

jj) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

kk) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-(2-シクロヘキシルエチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

ll) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

mm) 3-[ (3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジン塩酸塩又はその製薬学的に許容され得る塩；

nn) 3-[ (3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジン塩酸塩又はその製薬学的に許容され得る塩；

oo) 3-[ (3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル) メチル] ピラゾール-5-イル

] ピリジン又はその製薬学的に許容され得る塩；

p p) 3-[3-(2-シクロヘキシル-エチル)-ピラゾール-5-イル] ピリジン又はその製薬学的に許容され得る塩；

q q) 1-(2-ナフチル-2-オキシエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

r r) 1-(フェニルメチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

s s) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキシエチル)-3-[(3-(1-ナフチル)ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

t t) 1-(2-フェニル-2-オキシエチル)-3-[3(チエンル-2-イル-メチル)ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

u u) 1-(2-(5-メチル-2-チエンル)-2-オキシエチル)-3-[3(2-フェニルエチル)ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

v v) 1-(2-(5-メチル-2-チエンル)-2-オキシエチル)-3-[3-(3-フェノキシプロピル)ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

w w) 1-(イソプロピル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

x x) 1-(2-(5-メチル-2-チエンル)-2-オキシエチル)-3-[(3-チオフェニルメチル)ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

y y) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキシエチル)-3-[(3-(N-メチル-インドール-3-イルメチル)ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

z z) 1-(2-ナフチル-2-オキシエチル)-3-[(3-メチル)ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

a a a) 1-(2-(1, 4ベンゾジオキサ-6-イル-アミノ-2-オキシエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

b b b) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキシエチル)-3-[(3-フェニル)ピラゾール-5-イル]-5-プロモ-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

c c c) 1-(2-チエン-2'-イル)-2-オキシエチル)-3-[(3-フェニル)ピラゾール-5-イル] キノリニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩及び

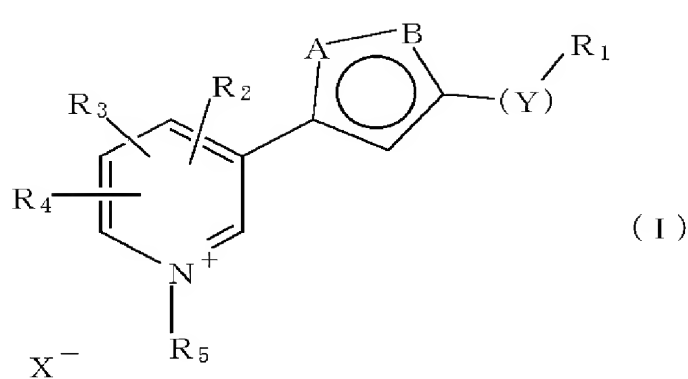
d d d) 3-[(3-フェニル)ピラゾール-5-イル] キノリン又はその製薬学的に許容され得る塩

より成る群から選ばれる、請求項29に記載の方法。

【請求項33】

式(1)

## 【化3】



〔式中、

$R_1$  は直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、( $C_5 - C_7$ ) シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ビスシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルから選ばれ、ここで1個もしくはそれより多いヘテロ原子は、存在する場合、独立してO、N又はSから選ばれ且つ場合により置換されていることができ、ここで置換基はハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、オキソ及びオキシムより成る第1の群から、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_8$ ) アルキル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ペルハロアルキル、ペルハロシクロアルキル、アリール、アラルキル、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アラルコキシアルキル、ペルハロアリール、アルキルヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリロアルキル、ペルハロヘテロシクリロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルキルアリール、ペルハロヘテロアリール、アシル、アルコキシアルキル、チオアルキル及びチオアリールより成る第2の群から選ばれ、ここで該第2の群からの置換基は場合により  $R_{10}$  で置換されていることができ、そして場合により且つ独立して  $-(CO)O-$ 、 $-(CO)NH-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(SO)-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-(SO_2)NH-$  又は  $-NH(CO)-$  で架橋されていることができ；

Yはなし、( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル-Z又は( $C_2 - C_{12}$ ) アルキルより成る群から選ばれ、ここでZは硫黄、酸素又は窒素から選ばれ；

A及びBは独立してNH、 $NR_6$ 、硫黄、酸素又は炭素から選ばれてヘテロ芳香環系を形成し；

$R_2$ 、 $R_3$  及び  $R_4$  は独立して水素、ハロゲン、 $NO_2$ 、 $N=C(R_8)(R_9)$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-OR_8$ 、ペルハロアルキル、 $-(CO)NR_8R_9$ 、 $-(CO)R_8$ 、 $-(CO)OR_8$ 、 $-O(CO)R_8$ 、 $-NH(CO)R_8$  より成る第1の群から、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、( $C_5 - C_7$ ) シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ビスシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルより成る第2の群から選ばれ、ここで該第2の群の1個もしくはそれより多いメンバーは、存在する場合、場合により  $R_{10}$  で置換されていることができ且つここで1個もしくはそれより多いヘテロ原子は、存在する場合、独立してO、N又はSから選ばれ；

$R_5$  はなしであるか、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、( $C_5 - C_7$ ) シクロアルケニル、ビスシクロアルキル；場合により  $R_{10}$  で置換されていることができる  $CH_2(CO)R_7$ 、 $CH_2(CO)NHR_8$ 、 $CH_2(CO)NR_8R_9$  及び  $CH_2(CO)OR_7$  より成る群から選ばれ；

$R_6$  及び  $R_7$  は独立して直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_8$ ) アルキル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ペルハロアルキル、ペルハロシクロアルキル、アリール、アラルキル、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アラルコキシ

ルアルキル、ペルハロアリアル、アルキルヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリロアルキル、ペルハロヘテロシクリロアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアラルキル、アルキルアリアル、ペルハロヘテロアリアル、アシル、ベンゾイル、アルコキシアルキル、チオアルキル及びチオアリアルより成る群から選ばれ、ここで該群のメンバーは場合により $R_{10}$ で置換されていることができ；

$R_8$  及び  $R_9$  は独立して直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、アルコシリアル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アルコシリアル、ペルハロアルキル、( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、ペルハロシクロアルキル、ハロヘテロシクロアルキル、シアノヘテロシクロアルキル、ペルハロヘテロシクロアルキル、( $C_5 - C_7$ ) シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ビスシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアラルキル、ペルハロアリアル、ペルハロヘテロアリアルより成る群から選ばれ、ここで該群の置換基は場合により $R_{10}$ で置換されていることができ；

$R_{10}$  はハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、オキソ、ペルハロアルキル ( $C_1 - C_6$ ) 又はオキシムから選ばれ；

Xはハライドイオン、酢酸イオン、過塩素酸イオン、スルホン酸イオン、シュウ酸イオン、クエン酸イオン、トシレートイオン、マレイン酸イオン、メシレートイオン、炭酸イオン、亜硫酸イオン、リン酸水素イオン、ホスホン酸イオン、リン酸イオン、 $BF_4^-$  及び  $PF_6^-$  より成る群から選ばれ、

但し、基／置換基が同じもしくは隣接する炭素もしくは窒素原子上に存在する場合、それらは場合により一緒になって、場合により1個もしくはそれより多い二重結合を含有していることができ且つ場合によりO、N又はSから選ばれる1個もしくはそれより多いヘテロ原子を含有していることができる5もしくは6もしくは7員環を形成することができる]

により示される化合物又はその製薬学的に許容され得る塩の、哺乳類においてAGEの生成を妨げるために用いられる薬剤の製造における使用。

#### 【請求項34】

該薬剤がAGEの堆積により引き起こされる糖尿病性障害及び老化一関連疾患の処置及び／又は予防において有用である、請求項33に記載の使用。

#### 【請求項35】

該薬剤がAGEの堆積により引き起こされる血管性及び神経血管性障害の処置及び／又は予防において有用である、請求項33に記載の使用。

#### 【請求項36】

該薬剤がAGEの堆積により引き起こされる腎臓病、神経損傷、網膜症、免疫学的障害、酸化的ストレス、アテローム性動脈硬化症、細小血管症及び内皮機能不全の処置及び／又は予防において有用である、請求項33に記載の使用。

#### 【請求項37】

該薬剤がAGEの堆積により引き起こされるアルツハイマー病、再狭窄、腹膜透析における異常な組織妨害及び勃起機能不全の処置及び／又は予防において有用である、請求項33に記載の使用。

#### 【請求項38】

該薬剤がAGEの堆積により引き起こされる炎症性障害及び歯の変色ならびに他の臓器機能不全の処置及び／又は予防において有用である、請求項33に記載の使用。

#### 【請求項39】

哺乳類においてAGEの生成を妨げるために有用な薬剤の製造に用いられる該化合物が：

- a) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- b) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)オキサゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- c) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{1-(2-チエ



ン-2'-イル)-2-オキソエチルピリジニウム-4-チオ}メチル-ピラゾール-5-イル]ピリジニウムジブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

d) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{1-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

e) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[{3-フェニルメチル}-1-{2-ピリジル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

f) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル-1-ピリジル}ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

g) 1-[2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソエチル]-3-[3-{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

h) 1-{2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル}-3-[3{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)エチル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

i) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

j) 3,5-ビス-[1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-ピリジニウム-3-イル]-ピラゾールジブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

k) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

l) 1-(2-(5'-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

m) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[1-フェニル,3-{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

n) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

o) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

p) 1-(2-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

q) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

r) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル]ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

s) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

t) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

u) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル)]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

v) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ (3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル)]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

w) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル)]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

x) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル)]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

y) 1-[2-(1-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル]-3-[ (3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル)]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

z) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ {3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル} 1-フェニル-ピラゾール-5-イル)]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

aa) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエンル)-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)-メチル)ピラゾール-5-イル)]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

bb) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエンル)-2-オキソエチル)-3-[ (3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル)]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

cc) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル)]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

dd) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエンル)-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル)]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

ee) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル)]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

ff) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル)]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

gg) 1-(2-(5-クロロ-2-チエンル)-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル)]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

hh) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル)]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

ii) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル)]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

jj) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル)]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

kk) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル)]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

ll) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシ

ル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

mm) 3-[ (3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジン塩酸塩又はその製薬学的に許容され得る塩;

nn) 3-[ (3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジン塩酸塩又はその製薬学的に許容され得る塩;

oo) 3-[ (3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジン又はその製薬学的に許容され得る塩;

pp) 3-[ 3-(2-シクロヘキシル-エチル)-ピラゾール-5-イル]ピリジン又はその製薬学的に許容され得る塩;

qq) 1-(2-ナフチル-2-オキシエチル)-3-[ (3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

rr) 1-(フェニルメチル)-3-[ (3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

ss) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキシエチル)-3-[ (3-(1-ナフチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

tt) 1-(2-フェニル-2-オキシエチル)-3-[ 3(チエン-2-イル-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

uu) 1-(2-(5-メチル-2-チエン)-2-オキシエチル)-3-[ 3(2-フェニルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

vv) 1-(2-(5-メチル-2-チエン)-2-オキシエチル)-3-[ 3-(3-フェノキシプロピル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

ww) 1-(イソプロピル)-3-[ (3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

xx) 1-(2-(5-メチル-2-チエン)-2-オキシエチル)-3-[ (3-チオフェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

yy) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキシエチル)-3-[ (3-(N-メチル-インドール-3-イルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

zz) 1-(2-ナフチル-2-オキシエチル)-3-[ (3-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

aaa) 1-(2-(1, 4ベンゾジオキサシ-6-イル-アミノ-2-オキシエチル)-3-[ (3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

bbb) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキシエチル)-3-[ (3-フェニル)ピラゾール-5-イル]-5-ブromo-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

ccc) 1-(2-チエン-2'-イル)-2-オキシエチル)-3-[ (3-フェニル)ピラゾール-5-イル]キノリニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩及び

ddd) 3-[ (3-フェニル)ピラゾール-5-イル]キノリン又はその製薬学的に許容され得る塩

より成る群から選ばれる、請求項33に記載の使用。

#### 【請求項40】

請求項1で定義されている式(I)の化合物の有効量を製薬学的に許容され得る担体、希釈剤又は賦形剤中で単独で、又は抗糖尿病治療のための他の薬剤と組み合わせて投与することを含む、哺乳類内のAGEの生成を妨げることにより、該哺乳類においてAGEの堆積により引き起こされる疾患を処置及び/又は予防するための方法。

## 【請求項41】

それにより処置及び／又は予防されるべき引き起こされる疾患が糖尿病ならびに老化関連血管性及び神経血管性障害から選ばれる、請求項40に記載の方法。

## 【請求項42】

それにより処置及び／又は予防されるべき引き起こされる疾患がアルツハイマー病、網膜症、腹膜透析における異常な組織妨害及び勃起機能不全から選ばれる、請求項40に記載の方法。

## 【請求項43】

それにより処置及び／又は予防されるべき引き起こされる疾患が腎臓病学的障害、神経学的障害、アテローム性動脈硬化症、網膜性障害、炎症性障害、免疫学的障害、酸化的ストレス、口腔の非-酵素性褐色着色、内皮又は他の臓器機能不全及び成長障害から選ばれる、請求項40に記載の方法。

## 【請求項44】

該化合物が：

- a) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- b) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)オキサゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- c) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{1-(2-チエン-2'-イル)-2-オキソエチル}ピリジニウム-4-チオ}メチル-ピラゾール-5-イル]ピリジニウムジブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- d) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{1-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- e) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[{3-フェニルメチル}-1-{2-ピリジル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- f) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル-1-ピリジル}ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- g) 1-[2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソエチル]-3-[3-{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- h) 1-{2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル}-3-[3{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)エチル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- i) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- j) 3,5-ビス-[1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-ピリジニウム-3-イル]-ピラゾールジブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- k) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- l) 1-(2-(5'-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- m) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[1-フェニル,3-{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- n) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

ル-5-イル] -ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

o) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

p) 1-(2-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

q) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

r) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

s) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

t) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル)ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

u) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル)ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

v) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル)ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

w) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

x) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

y) 1-[2-(1-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル]-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

z) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)-1-フェニル-ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

aa) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

bb) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル)ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

cc) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

dd) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

ee) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

f f) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキシエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

g g) 1-(2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-オキシエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

h h) 1-(2-フェニル-2-オキシエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

i i) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキシエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

j j) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキシエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

k k) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキシエチル)-3-[(1-フェニル-3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

l l) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキシエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

m m) 3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジン塩酸塩又はその製薬学的に許容され得る塩;

n n) 3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジン塩酸塩又はその製薬学的に許容され得る塩;

o o) 3-[(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジン又はその製薬学的に許容され得る塩;

p p) 3-[3-(2-シクロヘキシルエチル)-ピラゾール-5-イル]ピリジン又はその製薬学的に許容され得る塩;

q q) 1-(2-ナフチル-2-オキシエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

r r) 1-(フェニルメチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

s s) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキシエチル)-3-[(3-(1-ナフチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

t t) 1-(2-フェニル-2-オキシエチル)-3-[3(チエニル-2-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

u u) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキシエチル)-3-[3(2-フェニルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

v v) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキシエチル)-3-[3-(3-フェノキシプロピル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

w w) 1-(イソプロピル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

x x) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキシエチル)-3-[(3-チオフェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

y y) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキシエチル)-3-[(3-(N-メチル-インドール-3-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製

薬学的に許容され得る塩；

z z) 1-(2-ナフチル-2-オキソエチル)-3[(3-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

a a a) 1-(2-(1, 4ベンゾジオキサネ-6-イル-アミノ-2-オキソエチル)-3[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

b b b) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3[(3-フェニル)ピラゾール-5-イル]-5-ブロモ-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

c c c) 1-(2-チエン-2'-イル)-2-オキソエチル)-3[(3-フェニル)ピラゾール-5-イル]キノリニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩及び

d d d) 3-[(3-フェニル)ピラゾール-5-イル]キノリン又はその製薬学的に許容され得る塩

より成る群から選ばれる、請求項40に記載の方法。

【請求項45】

該化合物が；

a) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

b) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)オキサゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

c) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{1-(2-チエン-2'-イル)-2-オキソエチル}ピリジニウム-4-チオ}メチル-ピラゾール-5-イル]ピリジニウムジブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

d) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{1-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

e) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[{3-フェニルメチル}-1-{2-ピリジル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

f) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル-1-ピリジル}ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

g) 1-[2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソエチル]-3-[3-{(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

h) 1-{2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル}-3-[3-{(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)エチル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

i) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

j) 3, 5-ビス-[1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-ピリジニウム-3-イル]-ピラゾールジブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

k) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

l) 1-(2-(5'-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

m) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[1-フェニル, 3-{(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}ピラゾール-5-イル]-ピリジ

ニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

n) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

o) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

p) 1-(2-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

q) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

r) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

s) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

t) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル)ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

u) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル)ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

v) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル)ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

w) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

x) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

y) 1-[2-(1-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル]-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

z) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)-1-フェニル-ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

aa) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

bb) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル)ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

cc) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

dd) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

ee) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシ



メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

f f) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

g g) 1-(2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

h h) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

i i) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

j j) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

k k) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

l l) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

m m) 3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジン塩酸塩又はその製薬学的に許容され得る塩;

n n) 3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジン塩酸塩又はその製薬学的に許容され得る塩;

o o) 3-[(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジン又はその製薬学的に許容され得る塩;

p p) 3-[3-(2-シクロヘキシル-エチル)-ピラゾール-5-イル]ピリジン又はその製薬学的に許容され得る塩;

q q) 1-(2-ナフチル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

r r) 1-(フェニルメチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

s s) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-(1-ナフチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

t t) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[3(チエニル-2-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

u u) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[3(2-フェニルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

v v) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[3-(3-フェノキシプロピル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

w w) 1-(イソプロピル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

x x) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-チオフェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

yy) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3[(3-(N-メチル-インドール-3-イルメチル)ピラゾール-5-イル)ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

zz) 1-(2-ナフチル-2-オキソエチル)-3[(3-メチル)ピラゾール-5-イル)ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

aaa) 1-(2-(1,4-ベンゾジオキササン-6-イル-アミノ-2-オキソエチル)-3[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル)ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

bbb) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3[(3-フェニル)ピラゾール-5-イル]-5-ブロモ-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

ccc) 1-(2-チエン-2'-イル)-2-オキソエチル)-3[(3-フェニル)ピラゾール-5-イル)キノリニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩及び

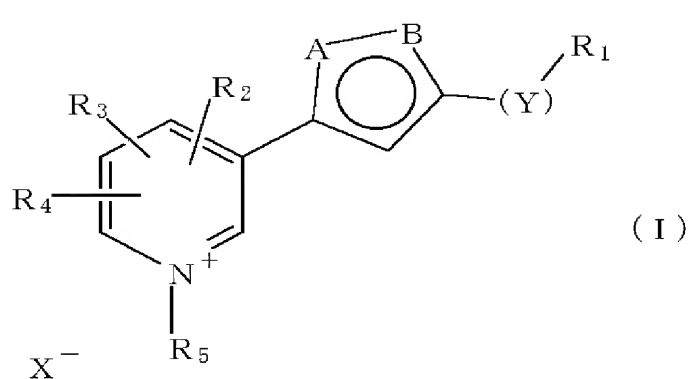
ddd) 3-[(3-フェニル)ピラゾール-5-イル)]キノリン又はその製薬学的に許容され得る塩

より成る群から選ばれる、請求項41、42又は43に記載の方法。

【請求項46】

式(I)

【化4】



【式中、

$R_1$  は直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、( $C_5 - C_7$ ) シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ビスシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルから選ばれ、ここで1個もしくはそれより多いヘテロ原子は、存在する場合、独立してO、N又はSから選ばれ且つ場合により置換されていることができ、ここで置換基はハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、オキソ及びオキシムより成る第1の群から、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_8$ ) アルキル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ペルハロアルキル、ペルハロシクロアルキル、アリール、アラルキル、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アラルコキシアルキル、ペルハロアリール、アルキルヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリロアルキル、ペルハロヘテロシクリロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルキルアリール、ペルハロヘテロアリール、アシル、アルコキシアルキル、チオアルキル及びチオアリールより成る第2の群から選ばれ、ここで該第2の群からの置換基は場合により  $R_{10}$  で置換されていることができ、そして場合により且つ独立して  $-(CO)O-$ 、 $-(CO)NH-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(SO)-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-(SO_2)NH-$  又は  $-NH(CO)-$  で架橋されていることができ；

Yはなし、( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル-Z又は( $C_2 - C_{12}$ ) アルキルより成る群から選ばれ、ここでZは硫黄、酸素又は窒素から選ばれ；

A及びBは独立してNH、 $NR_6$ 、硫黄、酸素又は炭素から選ばれてヘテロ芳香環系を形

成し；

$R_2$ 、 $R_3$  及び  $R_4$  は独立して水素、ハロゲン、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{N}=\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ 、 $-\text{OR}_8$ 、ペルハロアルキル、 $-(\text{CO})\text{NR}_8(\text{R}_9)$ 、 $-(\text{CO})\text{R}_8$ 、 $-(\text{CO})\text{OR}_8$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}_8$ 、 $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}_8$  より成る第1の群から、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状( $\text{C}_1-\text{C}_{12}$ )アルキル、( $\text{C}_2-\text{C}_{12}$ )アルケニル、( $\text{C}_3-\text{C}_7$ )シクロアルキル、( $\text{C}_5-\text{C}_7$ )シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ビスシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロアリール、ヘテロアラールキルより成る第2の群から選ばれ、ここで該第2の群の1個もしくはそれより多いメンバーは、存在する場合、場合により  $\text{R}_{10}$  で置換されていることができ且つここで1個もしくはそれより多いヘテロ原子は、存在する場合、独立してO、N又はSから選ばれ；

$R_5$  はなしであるか、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状( $\text{C}_1-\text{C}_{12}$ )アルキル、( $\text{C}_2-\text{C}_{12}$ )アルケニル、( $\text{C}_3-\text{C}_7$ )シクロアルキル、( $\text{C}_5-\text{C}_7$ )シクロアルケニル、ビスシクロアルキル；場合により  $\text{R}_{10}$  で置換されていることができる  $\text{CH}_2(\text{CO})\text{R}_7$ 、 $\text{CH}_2(\text{CO})\text{NHR}_8$ 、 $\text{CH}_2(\text{CO})\text{NR}_8(\text{R}_9)$  及び  $\text{CH}_2(\text{CO})\text{OR}_7$  より成る群から選ばれ；

$R_6$  及び  $R_7$  は独立して直鎖状もしくは分枝鎖状( $\text{C}_1-\text{C}_8$ )アルキル、( $\text{C}_3-\text{C}_7$ )シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ペルハロアルキル、ペルハロシクロアルキル、アリール、アラールキル、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アラールコキシアルキル、ペルハロアリール、アルキルヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリロアルキル、ペルハロヘテロシクリロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラールキル、アルキルアリール、ペルハロヘテロアリール、アシル、ベンゾイル、アルコキシアルキル、チオアルキル及びチオアリールより成る群から選ばれ、ここで該群のメンバーは場合により  $\text{R}_{10}$  で置換されていることができ；

$R_8$  及び  $R_9$  は独立して直鎖状もしくは分枝鎖状( $\text{C}_1-\text{C}_{12}$ )アルキル、アルコキシアリール、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アルコキシアリール、ペルハロアルキル、( $\text{C}_2-\text{C}_{12}$ )アルケニル、( $\text{C}_3-\text{C}_7$ )シクロアルキル、ペルハロシクロアルキル、ハロヘテロシクロアルキル、シアノヘテロシクロアルキル、ペルハロヘテロシクロアルキル、( $\text{C}_5-\text{C}_7$ )シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ビスシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロアリール、ヘテロアラールキル、ペルハロアリール、ペルハロヘテロアリールより成る群から選ばれ、ここで該群の置換基は場合により  $\text{R}_{10}$  で置換されていることができ；

$\text{R}_{10}$  はハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、オキソ、ペルハロアルキル( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )又はオキシムから選ばれ；

Xはハライドイオン、酢酸イオン、過塩素酸イオン、スルホン酸イオン、シュウ酸イオン、クエン酸イオン、トシレートイオン、マレイン酸イオン、メシレートイオン、炭酸イオン、亜硫酸イオン、リン酸水素イオン、ホスホン酸イオン、リン酸イオン、 $\text{BF}_4^-$  及び  $\text{PF}_6^-$  より成る群から選ばれ、

但し、基/置換基が同じもしくは隣接する炭素もしくは窒素原子上に存在する場合、それらは場合により一緒になって、場合により1個もしくはそれより多い二重結合を含有していることができ且つ場合によりO、N又はSから選ばれる1個もしくはそれより多いヘテロ原子を含有していることができる5もしくは6もしくは7員環を形成することができる]

により示される化合物又はその製薬学的に許容され得る塩の、哺乳類の体細胞からフリーラジカルを掃去するために有用な薬剤の製造における使用。

#### 【請求項47】

該薬剤が：

- a) 神経変性障害、
- b) 糖尿病及び糖尿病性血管性障害、
- c) 腸疾患、

- d) 肝臓病、
- e) ガン、
- f) 心臓病、
- g) 眼性障害、
- h) HIV疾患
- i) 呼吸性疾患及び
- j) 腎性疾患

より成る群から選ばれる疾患の処置に有用である、請求項46に記載の使用。

【請求項48】

該化合物が：

- a) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- b) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)オキサゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- c) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{1-(2-チエン-2'-イル)-2-オキソエチル}ピリジニウム-4-チオ}メチル-ピラゾール-5-イル]ピリジニウムジブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- d) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{1-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- e) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[{3-フェニルメチル}-1-{2-ピリジル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- f) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル-1-ピリジル}ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- g) 1-[2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソエチル]-3-[3-{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- h) 1-{2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル}-3-[3{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)エチル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- i) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- j) 3,5-ビス-[1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-ピリジニウム-3-イル]-ピラゾールジブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- k) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- l) 1-(2-(5'-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- m) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[1-フェニル,3-{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- n) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；
- o) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

p) 1-(2-(4-ベンジル-1-ペペリジニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

q) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

r) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

s) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

t) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

u) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

v) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

w) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

x) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

y) 1-[2-(1-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル]-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

z) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)-1-フェニル-ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

aa) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

bb) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

cc) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

dd) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

ee) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

ff) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

gg) 1-(2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-フ

ェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

hh) 1-(2-フェニル-2-オキシエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

ii) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキシエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル-メチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

jj) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキシエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

kk) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキシエチル)-3-[(1-フェニル-3-(2-シクロヘキシルエチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

ll) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキシエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

mm) 3-[(3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジン塩酸塩又はその製薬学的に許容され得る塩;

nn) 3-[(3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジン塩酸塩又はその製薬学的に許容され得る塩;

oo) 3-[(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル-メチル) ピラゾール-5-イル] ピリジン又はその製薬学的に許容され得る塩;

pp) 3-[3-(2-シクロヘキシル-エチル)-ピラゾール-5-イル] ピリジン又はその製薬学的に許容され得る塩;

qq) 1-(2-ナフチル-2-オキシエチル)-3-[(3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

rr) 1-(フェニルメチル)-3-[(3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

ss) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキシエチル)-3-[(3-(1-ナフチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

tt) 1-(2-フェニル-2-オキシエチル)-3-[3(チエン-2-イル-メチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

uu) 1-(2-(5-メチル-2-チエン-2-オキシエチル)-3-[3(2-フェニルエチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

vv) 1-(2-(5-メチル-2-チエン-2-オキシエチル)-3-[3-(3-フェノキシプロピル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

ww) 1-(イソプロピル)-3-[(3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

xx) 1-(2-(5-メチル-2-チエン-2-オキシエチル)-3-[3(チオフェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

yy) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキシエチル)-3-[(3-(N-メチル-インドール-3-イルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

zz) 1-(2-ナフチル-2-オキシエチル)-3-[(3-メチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

aaa) 1-(2-(1,4-ベンゾジオキサ-6-イル-アミノ-2-オキシエチル)

－3〔(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル〕ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

b b b) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3〔(3-フェニル)ピラゾール-5-イル〕-5-ブロモ-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

c c c) 1-(2-チエン-2'-イル)-2-オキソエチル)-3〔(3-フェニル)ピラゾール-5-イル〕キノリニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩及び  
d d d) 3-〔(3-フェニル)ピラゾール-5-イル〕キノリン又はその製薬学的に許容され得る塩

より成る群から選ばれる、請求項46に記載の使用。

【請求項49】

該化合物が：

a) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-〔(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル〕ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

b) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-〔(3-フェニルメチル)オキサゾール-5-イル〕ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

c) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-〔3-{1-(2-チエン-2'-イル)-2-オキソエチル}ピリジニウム-4-チオ}メチル-ピラゾール-5-イル〕ピリジニウムジブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

d) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-〔3-{1-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}ピラゾール-5-イル〕ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

e) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-〔{3-フェニルメチル}-1-{2-ピリジル}-ピラゾール-5-イル〕-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

f) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-〔3{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル-1-ピリジル}ピラゾール-5-イル〕ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

g) 1-〔2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソエチル〕-3-〔3-{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}-ピラゾール-5-イル〕-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

h) 1-{2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル}-3-〔3{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)エチル}-ピラゾール-5-イル〕-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

i) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-〔(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル〕ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

j) 3,5-ビス-[1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-ピリジニウム-3-イル]-ピラゾールジブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

k) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-〔(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル〕-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

l) 1-(2-(5'-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-〔(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル〕ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

m) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-〔1-フェニル,3-{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}ピラゾール-5-イル〕-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

n) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-〔(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル〕-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

o) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-〔(1-フェニル-3

ーフェニルメチル)ピラゾールー5-イル]ーピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

p) 1-(2-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾールー5-イル]ーピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

q) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾールー5-イル]ーピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

r) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾールー5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

s) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾールー5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

t) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾールー5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

u) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾールー5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

v) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾールー5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

w) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-フェニルメチル)ピラゾールー5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

x) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾールー5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

y) 1-[2-(1-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル]-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾールー5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

z) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)-1-フェニル-ピラゾールー5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

aa) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)-メチル)ピラゾールー5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

bb) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾールー5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

cc) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェノキシメチル)ピラゾールー5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

dd) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾールー5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

ee) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾールー5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

ff) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾールー5-イル]



ビリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

g g) 1-(2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ビリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

h h) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ビリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

i i) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル-メチル) ピラゾール-5-イル] ビリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

j j) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ビリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

k k) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-(2-シクロヘキシルエチル) ピラゾール-5-イル] ビリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

l l) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ビリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

m m) 3-[ (3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ビリジン塩酸塩又はその製薬学的に許容され得る塩；

n n) 3-[ (3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ビリジン塩酸塩又はその製薬学的に許容され得る塩；

o o) 3-[ (3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル-メチル) ピラゾール-5-イル] ビリジン又はその製薬学的に許容され得る塩；

p p) 3-[ 3-(2-シクロヘキシル-エチル)-ピラゾール-5-イル] ビリジン又はその製薬学的に許容され得る塩；

q q) 1-(2-ナフチル-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ビリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

r r) 1-(フェニルメチル)-3-[ (3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ビリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

s s) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (3-(1-ナフチル) ピラゾール-5-イル] ビリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

t t) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ 3(チエニル-2-イル-メチル) ピラゾール-5-イル] ビリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

u u) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ 3(2-フェニルエチル) ピラゾール-5-イル] ビリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

v v) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ 3-(3-フェノキシプロピル) ピラゾール-5-イル] ビリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

w w) 1-(イソプロピル)-3-[ (3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ビリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

x x) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3-チオフェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ビリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

y y) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (3-(N-メチル-インドール-3-イルメチル) ピラゾール-5-イル] ビリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

z z) 1-(2-ナフチル-2-オキソエチル)-3-[ (3-メチル) ピラゾール-5

－イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

a a a) 1－(2－(1, 4ベンゾジオキササン－6－イル－アミノ－2－オキソエチル)－3 [(3－フェニルメチル) ピラゾール－5－イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

b b b) 1－(2－チエン－2'－イル－2－オキソエチル)－3 [(3－フェニル) ピラゾール－5－イル]－5ブロモ－ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

c c c) 1－(2－チエン－2'－イル)－2－オキソエチル)－3 [(3－フェニル) ピラゾール－5－イル] キノリニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩及び

d d d) 3－[(3－フェニル) ピラゾール－5－イル] キノリン又はその製薬学的に許容され得る塩

より成る群から選ばれる、請求項47に記載の使用。

#### 【請求項50】

その体細胞からフリーラジカルを掃去する必要がある哺乳類に、有効量の式(1)の化合物を製薬学的に許容され得る担体、希釈剤又は賦形剤中で単独で、又は他の酸化防止剤と組み合わせて投与することを含む、体細胞内のフリーラジカルを掃去する方法。

#### 【請求項51】

該化合物が：

a) 1－(2－チエン－2'－イル－2－オキソエチル)－3－[(3－フェニルメチル) ピラゾール－5－イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

b) 1－(2－チエン－2'－イル－2－オキソエチル)－3－[(3－フェニルメチル) オキサゾール－5－イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

c) 1－(2－チエン－2'－イル－2－オキソエチル)－3－[3－{1－(2－チエン－2'－イル)－2－オキソエチル}ピリジニウム－4－チオ}メチル－ピラゾール－5－イル] ピリジニウムジブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

d) 1－(2－チエン－2'－イル－2－オキソエチル)－3－[3－{1－(3, 5－ジメチルピラゾール－1－イル)メチル}ピラゾール－5－イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

e) 1－(2－チエン－2'－イル－2－オキソエチル)－3－[{3－フェニルメチル}－1－{2－ピリジル}－ピラゾール－5－イル]－ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

f) 1－(2－チエン－2'－イル－2－オキソエチル)－3－[3－{(3, 5－ジメチルピラゾール－1－イル)メチル－1－ピリジル}ピラゾール－5－イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

g) 1－[2－(シクロプロピルアミノ)－2－オキソエチル] 3－[3－{(3, 5－ジメチルピラゾール－1－イル)メチル}－ピラゾール－5－イル]－ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

h) 1－{2－(4－ニトロ－2－チエニル)－2－オキソエチル}－3－[3－{(3, 5－ジメチルピラゾール－1－イル)エチル}－ピラゾール－5－イル]－ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

i) 1－(2－シクロプロピルアミノ－2－オキソエチル)－3－[(3－フェニルメチル) ピラゾール－5－イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

j) 3, 5－ビス－[1－(2－チエン－2'－イル－2－オキソエチル)－ピリジニウム－3－イル]－ピラゾールジブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

k) 1－(2－チエン－2'－イル－2－オキソエチル)－3－[(1－フェニル－3－フェニルメチル) ピラゾール－5－イル]－ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

l) 1－(2－(5'－メチル－2－チエニル)－2－オキソエチル)－3－[(3－フェニルメチル) ピラゾール－5－イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

m) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[1-フェニル, 3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル]ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

n) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

o) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

p) 1-(2-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

q) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

r) 1-(2-(5-メチル-2-チエンル)-2-オキソエチル)-3-[(3, -(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

s) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

t) 1-(2-(5-メチル-2-チエンル)-2-オキソエチル)-3-[(3(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

u) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

v) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

w) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

x) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

y) 1-[2-(1-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル]-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

z) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)-1-フェニル-ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

aa) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエンル)-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

bb) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエンル)-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

cc) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

dd) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエンル)-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその製

薬学的に許容され得る塩；

e e) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

f f) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル) メチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

g g) 1-(2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

h h) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

i i) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル) メチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

j j) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

k k) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-(2-シクロヘキシルエチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

l l) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

m m) 3-[ (3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジン塩酸塩又はその製薬学的に許容され得る塩；

n n) 3-[ (3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジン塩酸塩又はその製薬学的に許容され得る塩；

o o) 3-[ (3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル) メチル) ピラゾール-5-イル] ピリジン又はその製薬学的に許容され得る塩；

p p) 3-[ 3-(2-シクロヘキシルエチル) -ピラゾール-5-イル] ピリジン又はその製薬学的に許容され得る塩；

q q) 1-(2-ナフチル-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

r r) 1-(フェニルメチル)-3-[ (3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

s s) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (3-(1-ナフチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

t t) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ 3(チエニル-2-イル) メチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

u u) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ 3(2-フェニルエチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

v v) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ 3-(3-フェノキシプロピル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩；

w w) 1-(イソプロピル)-3-[ (3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩；

x x) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3-チ

オフェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

yy) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-(N-メチル-インドール-3-イルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

zz) 1-(2-ナフチル-2-オキソ-エチル)-3-[(3-メチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその製薬学的に許容され得る塩;

aaa) 1-(2-(1, 4ベンゾジオキサシ-6-イル-アミノ-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

bbb) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニル) ピラゾール-5-イル]-5-ブromo-ピリジニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩;

ccc) 1-(2-チエン-2'-イル)-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニル) ピラゾール-5-イル] キノリニウムクロリド又はその製薬学的に許容され得る塩及び

ddd) 3-[(3-フェニル) ピラゾール-5-イル] キノリン又はその製薬学的に許容され得る塩

より成る群から選ばれる、請求項50に記載の方法。

【請求項52】

体細胞内のフリーラジカルの堆積により引き起こされる疾患に冒されている哺乳類を、請求項1で定義されている式(I)の化合物の有効量を用いて処置することを含む、哺乳類の体細胞内のフリーラジカルの堆積により引き起こされる疾患の処置の方法。

【請求項53】

該化合物が:

より成る群から選ばれる、請求項52に記載の方法。

【請求項54】

処置されるべき引き起こされる疾患が:

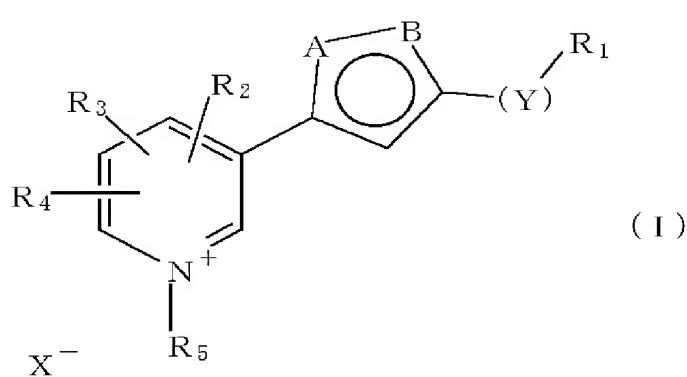
- a) 神経変性障害、
- b) 糖尿病及び糖尿病性血管性障害、
- c) 腸疾患、
- d) 肝臓病、
- e) ガン、
- f) 心臓病、
- g) 眼性障害、
- h) HIV疾患
- i) 呼吸性疾患及び
- j) 腎性疾患

より成る群から選ばれる、請求項52に記載の方法。

【請求項55】

式(I):

【化5】



〔式中、

$R_1$  は直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、( $C_5 - C_7$ ) シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ビスシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルから選ばれ、ここで1個もしくはそれより多いヘテロ原子は、存在する場合、独立してO、N又はSから選ばれ且つ場合により置換されていることができ、ここで置換基はハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、オキソ及びオキシムより成る第1の群から、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_8$ ) アルキル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ペルハロアルキル、ペルハロシクロアルキル、アリール、アラルキル、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アラルコキシアルキル、ペルハロアリール、アルキルヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリロアルキル、ペルハロヘテロシクリロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルキルアリール、ペルハロヘテロアリール、アシル、アルコキシアルキル、チオアルキル及びチオアリールより成る第2の群から選ばれ、ここで該第2の群からの置換基は場合により  $R_{10}$  で置換されていることができ、そして場合により且つ独立して  $-(CO)O-$ 、 $-(CO)NH-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(SO)-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-(SO_2)NH-$  又は  $-NH(CO)-$  で架橋されていることができ；

Yはなし、( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル-Z又は( $C_2 - C_{12}$ ) アルキルより成る群から選ばれ、ここでZは硫黄、酸素又は窒素から選ばれ；

A及びBは独立してNH、 $NR_6$ 、硫黄、酸素又は炭素から選ばれてヘテロ芳香環系を形成し；

$R_2$ 、 $R_3$  及び  $R_4$  は独立して水素、ハロゲン、 $NO_2$ 、 $N=C(R_8)(R_9)$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-OR_8$ 、ペルハロアルキル、 $-(CO)NR_8R_9$ 、 $-(CO)R_8$ 、 $-(CO)OR_8$ 、 $-O(CO)R_8$ 、 $-NH(CO)R_8$  より成る第1の群から、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、( $C_5 - C_7$ ) シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ビスシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルより成る第2の群から選ばれ、ここで該第2の群の1個もしくはそれより多いメンバーは、存在する場合、場合により  $R_{10}$  で置換されていることができ且つここで1個もしくはそれより多いヘテロ原子は、存在する場合、独立してO、N又はSから選ばれ；

$R_5$  はなしであるか、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、( $C_5 - C_7$ ) シクロアルケニル、ビスシクロアルキル；場合により  $R_{10}$  で置換されていることができる  $CH_2(CO)R_7$ 、 $CH_2(CO)NHR_8$ 、 $CH_2(CO)NR_8R_9$  及び  $CH_2(CO)OR_7$  より成る群から選ばれ；

$R_6$  及び  $R_7$  は独立して直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_8$ ) アルキル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ペルハロアルキル、ペルハロシクロアルキル、アリール、アラルキル、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アラルコキシ

ルアルキル、ペルハロアリール、アルキルヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリロアルキル、ペルハロヘテロシクリロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルキルアリール、ペルハロヘテロアリール、アシル、ベンゾイル、アルコキシアルキル、チオアルキル及びチオアリールより成る群から選ばれ、ここで該群のメンバーは場合により $R_{10}$ で置換されていることができ；

$R_8$  及び  $R_9$  は独立して直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、アルコキシアリール、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アルコキシアリール、ペルハロアルキル、( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、ペルハロシクロアルキル、ハロヘテロシクロアルキル、シアノヘテロシクロアルキル、ペルハロヘテロシクロアルキル、( $C_5 - C_7$ ) シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ビスシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ペルハロアリール、ペルハロヘテロアリールより成る群から選ばれ、ここで該群の置換基は場合により $R_{10}$ で置換されていることができ；

$R_{10}$  はハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、オキソ、ペルハロアルキル ( $C_1 - C_6$ ) 又はオキシムから選ばれ；

Xはハライドイオン、酢酸イオン、過塩素酸イオン、スルホン酸イオン、シュウ酸イオン、クエン酸イオン、トシレートイオン、マレイン酸イオン、メシレートイオン、炭酸イオン、亜硫酸イオン、リン酸水素イオン、ホスホン酸イオン、リン酸イオン、 $BF_4^-$  及び  $PF_6^-$  より成る群から選ばれ、

但し、基／置換基が同じもしくは隣接する炭素もしくは窒素原子上に存在する場合、それらは場合により一緒になって、場合により1個もしくはそれより多い二重結合を含有していることができ且つ場合によりO、N又はSから選ばれる1個もしくはそれより多いヘテロ原子を含有していることができる5もしくは6もしくは7員環を形成することができる]

により示される化合物又はその化粧品学的に許容され得る塩を、化粧品学的に許容され得る希釈剤、担体又は賦形剤との混合物において含む、化粧品学的組成物。

【請求項56】

- a) しわの後退及び予防、
- b) 細かいしわ (fine lines) の後退及び予防、
- c) 表皮成長の促進、
- d) 光保護、
- e) 皮膚の変色の後退及び予防、
- f) しみ (age spots) の後退及び予防、
- g) 乾燥のコンディショニング及び予防、
- h) ストレッチマーク (stretch marks) の後退及び予防、
- i) 傷の後退及び予防、
- j) スキンケア／スキンコンディショニング、
- k) 老人性乾皮症の後退及び予防、
- l) 日焼けのコンディショニング及び予防、
- m) コラーゲンの喪失の予防及び後退、
- n) 皮膚のきめの改善、
- o) 皮膚のはりの改善、
- p) 皮膚の厚さの増強、
- q) 毛穴の縮小、
- r) 皮膚の艶の回復、
- s) 疲労の兆候の最小化、
- t) ニキビの減少、
- u) 毛細血管拡張症の処置又は
- v) 毛髪及び爪の美観の改善

に適している、請求項55に記載の組成物。

## 【請求項57】

化粧品学的に許容され得る担体中に含有され、請求項55で定義されている、フリーラジカル掃去剤、AGE破壊剤及びAGE阻害剤活性を有する化合物又はその化粧品学的に許容され得る塩の有効量を含み、以下の用途：

- a) しわの後退及び予防、
- b) 細かいしわの後退及び予防、
- c) 表皮成長の促進、
- d) 皮膚の光保護、
- e) 皮膚の変色の後退及び予防、
- f) しみの後退及び予防、
- g) 乾燥点のコンディショニング及び予防、
- h) ストレッチマークの後退及び予防、
- i) 傷の後退及び予防、
- j) スキンケア及びコンディショニング、
- k) 老人性乾皮症の後退及び予防、
- l) 日焼けのコンディショニング及び予防、
- m) コラーゲンの喪失の予防及び後退、
- n) 皮膚のきめの改善、
- o) 皮膚のはりの改善、
- p) 皮膚の厚さの増強、
- q) 毛穴の縮小、
- r) 皮膚の艶の回復、
- s) 疲労の兆候の最小化、
- t) ニキビの減少、
- u) 毛細血管拡張症の処置及び
- v) 毛髪及び爪の美観の改善

の少なくとも1つに有効な、化粧品学的用途のために有用な組成物。

## 【請求項58】

溶液、ジェル、軟膏、ローション、クリーム、ミクロエマルジョンエアゾール、分散液又はミルクの形態である、請求項55又は57に記載の組成物。

## 【請求項59】

化粧品学的に許容され得る担体中に含有された、請求項55で定義されている式(I)を有する化合物又はその化粧品学的に許容され得る塩を含む化粧品学的組成物の有効量を適用することを含む、フリーラジカルの掃去による皮膚の老化及びしわの後退及び予防効果を有する化粧品学的適用の方法。

## 【請求項60】

化粧品学的に許容され得る担体中に含有され、フリーラジカル掃去剤、AGE破壊剤及びAGE阻害剤活性を有する、請求項55で定義されている式(I)を有する化合物又はその化粧品学的に許容され得る塩を含む化粧品学的組成物の有効量を適用することを含む、(a)フリーラジカルの掃去、(b)AGEの生成の妨害及び(c)前生成AGEの破壊による皮膚の老化及びしわの後退及び予防効果を有する化粧品学的適用の方法。

## 【請求項61】

有効量が老化の後退及び予防に有効である、請求項59又は60に記載の方法。

## 【請求項62】

老化が外因的老化及び／又は内因的老化である、請求項61に記載の方法。

## 【請求項63】

老化が外因的老化である、請求項62に記載の方法。

## 【請求項64】

該組成物が以下：

- i) 細かいしわ



i i) 皮膚の変色

i i i) しみ

i v) ストレッチマーク

v) 傷

v i) 老人性乾皮症及び

v i i) コラーゲンの喪失の予防及び後退

の少なくとも1つに後退及び予防効果を有する、請求項60に記載の化粧品学的適用の方法。

【請求項65】

化粧品学的に許容され得る担体中に含有された、請求項55で定義されている式(I)を有する化合物又はそれらの化粧品学的に許容され得る塩を含む化粧品学的組成物の有効量を適用することを含む、皮膚の乾燥及び／又は日焼けにおけるコンディショニング及び予防効果を有する化粧品学的適用の方法。

【請求項66】

化粧品学的に許容され得る担体中に含有され、フリーラジカル掃去剤、AGE破壊剤及びAGE阻害剤活性を有する、請求項55で定義されている式(I)を有する化合物又はその化粧品学的に許容され得る塩を含む化粧品学的組成物の有効量を適用することを含む、表皮成長の促進及び／又は光保護、皮膚のきめの改善、皮膚のほりの改善、皮膚の厚さの増強、毛穴の縮小、皮膚の艶の回復、疲労の兆候の最小化、色調の低下、毛細血管拡張症の処置の効果を有する化粧品学的適用の方法。

【請求項67】

該化合物が以下の化合物：

- a) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；
- b) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (5-フェニルメチル)オキサゾール-3-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；
- c) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{1-(2-チエン-2'-イル)-2-オキソエチル}ピリジニウム-4-チオ}メチル-ピラゾール-5-イル]ピリジニウムジブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；
- d) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{1-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；
- e) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ {3-フェニルメチル}-1-{2-ピリジル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；
- f) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル-1-ピリジル}ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；
- g) 1-[2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソエチル]-3-[3-{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；
- h) 1-{2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル}-3-[3{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；
- i) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；
- j) 3,5-ビス-[1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-ピリジニウム-3-イル]-ピラゾールジブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；
- k) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-

フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] -ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

l) 1-(2-(5'-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

m) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[1-フェニル, 3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル) メチル] ピラゾール-5-イル] -ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

n) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] -ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

o) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] -ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

p) 1-(2-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] -ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

q) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ (3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル) メチル) ピラゾール-5-イル] -ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

r) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3, -(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル) メチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

s) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

t) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3-(2-シクロヘキシルエチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

u) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (3-(2-シクロヘキシルエチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

v) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ (3-(2-シクロヘキシルエチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

w) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

x) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

y) 1-[2-(1-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル]-3-[ (3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

z) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ {3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル) メチル} 1-フェニル-ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

aa) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル-メチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

bb) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3-(2

ーシクロヘキシルエチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

c c) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

d d) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

e e) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

f f) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-(3, 5-ジメチルピラゾール) メチル) ピラゾール-1-イル) メチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

g g) 1-(2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

h h) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

i i) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル) メチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

j j) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド及び化粧品学的に許容され得るそれらの塩;

k k) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-(2-シクロヘキシルエチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

l l) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

m m) 3-[ (3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジン塩酸塩又はその化粧品学的に許容され得る塩;

n n) 3-[ (3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジン塩酸塩又はその化粧品学的に許容され得る塩;

o o) 3-[ (3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル) メチル) ピラゾール-5-イル] ピリジン又はその化粧品学的に許容され得る塩;

p p) 3-[ 3-(2-シクロヘキシル-エチル)-ピラゾール-5-イル] ピリジン又はその化粧品学的に許容され得る塩;

q q) 1-(2-ナフチル-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェノキシメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

r r) 1-(フェニルメチル)-3-[ (3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

s s) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (3-(1-ナフチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

t t) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ 3(チエニル-2-イル) メチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

u u) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ 3(2-フェニルエチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許

容され得る塩；

vv) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[3-(3-フェノキシプロピル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

ww) 1-(イソプロピル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

xx) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-チオフェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

yy) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-(N-メチル-インドール-3-イルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

zz) 1-(2-ナフチル-2-オキソエチル)-3-[(3-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

aaa) 1-(2-(1,4-ベンゾジオキササン-6-イル-アミノ-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

bbb) 1-(2-チエン-2-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

ccc) 1-(2-チエン-2-イル)-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニル)ピラゾール-5-イル]キノリニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩及び

ddd) 3-[(3-フェニル)ピラゾール-5-イル]キノリン又はその化粧品学的に許容され得る塩

より成る群から選ばれる、請求項59に記載の方法。

#### 【請求項68】

該化合物が以下の化合物：

a) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

b) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(5-フェニルメチル)オキサゾール-3-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

c) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{1-(2-チエン-2'-イル)-2-オキソエチル}ピリジニウム-4-チオ}メチル-ピラゾール-5-イル]ピリジニウムジブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

d) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{1-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

e) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[{3-フェニルメチル}-1-{2-ピリジル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

f) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル-1-ピリジル}ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

g) 1-[2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソエチル]-3-[3-{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

h) 1-{2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル}-3-[3-{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

i) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩

;

j) 3, 5-ビス-[1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-ピリジニウム-3-イル]-ピラゾールジブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

k) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

l) 1-(2-(5'-メチル-2-チエン-2'-イル)-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

m) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[1-フェニル, 3-{(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}]ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

n) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

o) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

p) 1-(2-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

q) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

r) 1-(2-(5-メチル-2-チエン-2'-イル)-2-オキソエチル)-3-[(3, -(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

s) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

t) 1-(2-(5-メチル-2-チエン-2'-イル)-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル)ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

u) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル)ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

v) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル)ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩];

w) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

x) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

y) 1-[2-(1-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル]-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

z) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)-1-フェニル-ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

a a) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

b b) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

c c) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

d d) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

e e) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

f f) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-(3,5-ジメチルピラゾール)メチル)ピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

g g) 1-(2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

h h) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

i i) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

j j) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド及び化粧品学的に許容され得るそれらの塩;

k k) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

l l) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

m m) 3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジン塩酸塩又はその化粧品学的に許容され得る塩;

n n) 3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジン塩酸塩又はその化粧品学的に許容され得る塩;

o o) 3-[(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジン又はその化粧品学的に許容され得る塩;

p p) 3-[3-(2-シクロヘキシル-エチル)-ピラゾール-5-イル]ピリジン又はその化粧品学的に許容され得る塩;

q q) 1-(2-ナフチル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

r r) 1-(フェニルメチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

s s) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-(1-ナフチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

tt) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[3-(チエニル-2-イル-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

uu) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[3-(2-フェニルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

vv) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[3-(3-フェノキシプロピル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

ww) 1-(イソプロピル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

xx) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-チオフェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

yy) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-(N-メチル-インドール-3-イルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

zz) 1-(2-ナフチル-2-オキソエチル)-3-[(3-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

aaa) 1-(2-(1,4-ベンゾジオキサソ-6-イル-アミノ-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

bbb) 1-(2-チエン-2-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

ccc) 1-(2-チエン-2-イル)-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニル)ピラゾール-5-イル]キノリニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩及び

ddd) 3-[(3-フェニル)ピラゾール-5-イル]キノリン又はその化粧品学的に許容され得る塩

より成る群から選ばれる、請求項60に記載の方法。

【請求項69】

該化合物が以下の化合物：

a) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

b) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(5-フェニルメチル)オキサゾール-3-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

c) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{1-(2-チエン-2'-イル)-2-オキソエチル}ピリジニウム-4-チオ}メチル-ピラゾール-5-イル]ピリジニウムジブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

d) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{1-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

e) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)-1-{2-ピリジル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

f) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル-1-ピリジル}ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

g) 1-[2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソエチル]-3-[3-{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

h) 1-{2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル}-3-[3-{(3,

5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}ピラゾール-5-イル]ーピリジニウム  
ブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

i) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

j) 3, 5-ビス-[1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-ピリジニウム-3-イル]ーピラゾールジブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

k) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ーピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

l) 1-(2-(5'-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

m) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[1-フェニル, 3-{ (3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}ピラゾール-5-イル]ーピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

n) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ーピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

o) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ーピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

p) 1-(2-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ーピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

q) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ (3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]ーピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

r) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3, -(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

s) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

t) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

u) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

v) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ (3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

w) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

x) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

y) 1-[2-(1-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル]-3-[ (3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され



得る塩；

z) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ { 3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル } 1-フェニル-ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

aa) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

bb) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3 [ (3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

cc) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

dd) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

ee) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

ff) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-(3, 5-ジメチルピラゾール)メチル)ピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

gg) 1-(2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

hh) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

ii) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

jj) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド及び化粧品学的に許容され得るそれらの塩；

kk) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

ll) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

mm) 3-[ (3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジン塩酸塩又はその化粧品学的に許容され得る塩；

nn) 3-[ (3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジン塩酸塩又はその化粧品学的に許容され得る塩；

oo) 3-[ (3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジン又はその化粧品学的に許容され得る塩；

pp) 3-[ 3-(2-シクロヘキシル-エチル)-ピラゾール-5-イル]ピリジン又はその化粧品学的に許容され得る塩；

qq) 1-(2-ナフチル-2-オキソエチル)-3 [ (3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

rr) 1-(フェニルメチル)-3[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

ss) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3[(3-(1-ナフチル)ピラゾール-5-イル)ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

tt) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3[3(チエンル-2-イル-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

uu) 1-(2-(5-メチル-2-チエンル)-2-オキソエチル)-3-[3(2-フェニルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

vv) 1-(2-(5-メチル-2-チエンル)-2-オキソエチル)-3-[3-(3-フェノキシプロピル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

ww) 1-(イソプロピル)-3[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

xx) 1-(2-(5-メチル-2-チエンル)-2-オキソエチル)-3-[3(チオフェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

yy) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3[(3-(N-メチル-インドール-3-イルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

zz) 1-(2-ナフチル-2-オキソエチル)-3[(3-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

aaa) 1-(2-(1,4-ベンゾジオキサソ-6-イル-アミノ-2-オキソエチル)-3[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

bbb) 1-(2-チエン-2-イル-2-オキソエチル)-3[(3-フェニル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

ccc) 1-(2-チエン-2-イル)-2-オキソエチル)-3[(3-フェニル)ピラゾール-5-イル]キノリニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩及び

ddd) 3-[(3-フェニル)ピラゾール-5-イル]キノリン又はその化粧品学的に許容され得る塩

より成る群から選ばれる、請求項65に記載の方法。

#### 【請求項70】

該化合物が以下の化合物：

a) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

b) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(5-フェニルメチル)オキサゾール-3-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

c) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{1-(2-チエン-2'-イル)-2-オキソエチル}ピリジニウム-4-チオ}メチル-ピラゾール-5-イル]ピリジニウムジブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

d) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{1-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

e) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{3-フェニルメチル}-1-{2-ピリジル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

f) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル-1-ピリジル}ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩；

g) 1- [2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソエチル] 3-[3-{(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

h) 1-{2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル}-3-[3-{(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

i) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

j) 3, 5-ビス-[1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-ピリジニウム-3-イル]-ピラゾールジブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

k) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

l) 1-(2-(5'-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

m) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル) 3-[1-フェニル, 3-{(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

n) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

o) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル) 3-[ (1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

p) 1-(2-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル) 3-[ (3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

q) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ (3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

r) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3, -(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

s) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

t) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

u) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

v) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ (3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

w) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩;

x) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェノキシメチ

ル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩 ;

y) 1- [ 2- ( 1-アダマンチルアミノ ) - 2-オキソエチル ] - 3- [ ( 3-フェニルメチル ) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩 ;

z) 1- ( 2-フェニル-2-オキソエチル ) - 3- [ { 3- ( 3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル ) メチル } 1-フェニル-ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩 ;

aa) 1- ( 2- ( 4-ニトロ-2-チエニル ) - 2-オキソエチル ) - 3- [ ( 1-シクロヘキシル-3- ( 3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル-メチル ) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩 ;

bb) 1- ( 2- ( 4-ニトロ-2-チエニル ) - 2-オキソエチル ) - 3- [ ( 3- ( 2-シクロヘキシルエチル ) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩 ;

cc) 1- ( 2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル ) - 3- [ ( 1-フェニル-3-フェノキシメチル ) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩 ;

dd) 1- ( 2- ( 4-ニトロ-2-チエニル ) - 2-オキソエチル ) - 3- [ ( 1-フェニル-3-フェニルメチル ) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩 ;

ee) 1- ( 2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル ) - 3- [ ( 3-フェノキシメチル ) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩 ;

ff) 1- ( 2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル ) - 3- [ ( 1-シクロヘキシル-3- ( 3, 5-ジメチルピラゾール ) メチル ) ピラゾール-1-イル ) メチル ) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩 ;

gg) 1- ( 2- ( 5-クロロ-2-チエニル ) - 2-オキソエチル ) - 3- [ ( 3-フェノキシメチル ) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩 ;

hh) 1- ( 2-フェニル-2-オキソエチル ) - 3- [ ( 1-フェニル-3-フェノキシメチル ) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩 ;

ii) 1- ( 2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル ) - 3- [ ( 1-シクロヘキシル-3- ( 3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル-メチル ) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩 ;

jj) 1- ( 2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル ) - 3- [ ( 1-フェニル-3-フェノキシメチル ) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド及び化粧品学的に許容され得るそれらの塩 ;

kk) 1- ( 2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル ) - 3- [ ( 1-フェニル-3- ( 2-シクロヘキシルエチル ) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩 ;

ll) 1- ( 2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル ) - 3- [ ( 1-シクロヘキシル-3-フェノキシメチル ) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩 ;

mm) 3- [ ( 3-フェニルメチル ) ピラゾール-5-イル] ピリジン塩酸塩又はその化粧品学的に許容され得る塩 ;

nn) 3- [ ( 3-フェノキシメチル ) ピラゾール-5-イル] ピリジン塩酸塩又はその化粧品学的に許容され得る塩 ;

oo) 3- [ ( 3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル-メチル ) ピラゾール-5-イル] ピリジン又はその化粧品学的に許容され得る塩 ;

p p) 3- [ 3- ( 2-シクロヘキシル-エチル ) -ピラゾール-5-イル ] ピリジン又はその化粧品学的に許容され得る塩 ;

q q) 1- ( 2-ナフチル-2-オキシエチル ) -3 [ ( 3-フェノキシメチル ) ピラゾール-5-イル ] ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩 ;

r r) 1- ( フェニルメチル ) -3 [ ( 3-フェニルメチル ) ピラゾール-5-イル ] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩 ;

s s) 1- ( 2-チエン-2'-イル-2-オキシエチル ) -3 [ ( 3- ( 1-ナフチル ) ピラゾール-5-イル ] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩 ;

t t) 1- ( 2-フェニル-2-オキシエチル ) -3 [ 3 ( チエンル-2-イル-メチル ) ピラゾール-5-イル ] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩 ;

u u) 1- ( 2- ( 5-メチル-2-チエンル ) -2-オキシエチル ) -3- [ 3 ( 2-フェニルエチル ) ピラゾール-5-イル ] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩 ;

v v) 1- ( 2- ( 5-メチル-2-チエンル ) -2-オキシエチル ) -3- [ 3- ( 3-フェノキシプロピル ) ピラゾール-5-イル ] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩 ;

w w) 1- ( イソプロピル ) -3 [ ( 3-フェニルメチル ) ピラゾール-5-イル ] ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩 ;

x x) 1- ( 2- ( 5-メチル-2-チエンル ) -2-オキシエチル ) -3- [ ( 3-チオフェニルメチル ) ピラゾール-5-イル ] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩 ;

y y) 1- ( 2-チエン-2'-イル-2-オキシエチル ) -3 [ ( 3- ( N-メチル-インドール-3-イルメチル ) ピラゾール-5-イル ] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩 ;

z z) 1- ( 2-ナフチル-2-オキシエチル ) -3 [ ( 3-メチル ) ピラゾール-5-イル ] ピリジニウムブロミド又はその化粧品学的に許容され得る塩 ;

a a a) 1- ( 2- ( 1, 4-ベンゾジオキサン-6-イル-アミノ-2-オキシエチル ) -3 [ ( 3-フェニルメチル ) ピラゾール-5-イル ] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩 ;

b b b) 1- ( 2-チエン-2-イル-2-オキシエチル ) -3 [ ( 3-フェニル ) ピラゾール-5-イル ] ピリジニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩 ;

c c c) 1- ( 2-チエン-2-イル ) -2-オキシエチル ) -3 [ ( 3-フェニル ) ピラゾール-5-イル ] キノリニウムクロリド又はその化粧品学的に許容され得る塩及び

d d d) 3- [ ( 3-フェニル ) ピラゾール-5-イル ) ] キノリン又はその化粧品学的に許容され得る塩

より成る群から選ばれる、請求項66に記載の方法。

#### 【請求項71】

該化合物の濃度が0.005～5.0質量%である、請求項55に記載の化粧品学的組成物。

#### 【請求項72】

該化合物の好ましい濃度が0.25質量%～5.0質量%である、請求項71に記載の化粧品学的組成物。

#### 【請求項73】

請求項55で定義されている式(I)の化合物又は他の化粧品学的に許容され得るそれらの塩ならびに：皮膚緩和薬、乳化剤、皮膚の分化及び／又は増殖及び／又は色素沈着を調節する薬剤、抗寄生虫薬、防腐剤、アルコール類、芳香剤、増粘剤、保湿剤、着色剤、シリコーン類、剥離剤、角質溶解剤、レチノイド類、日焼け防止剤、皮膚浸透促進剤、抗炎症薬、ビタミン類、血栓溶解剤、抗血栓形成薬、毛管保護薬、追加の酸化防止剤、ホルモン類、抗バクテリア剤、抗ウィルス薬、ステロイド性抗炎症薬、麻酔薬、抗脂漏剤、抗ふけ剤、抗ニキビ薬、抗フリーラジカル剤、鎮痛薬、親油性化合物、抗ヒスタ

ミン薬、昆虫忌避剤、皮膚冷却化合物、滑沢剤及び抗一菌・カビ剤あるいはそれらの混合物より成る群から選ばれる 1 種もしくはそれより多い薬剤を含む、化粧品学的組成物。

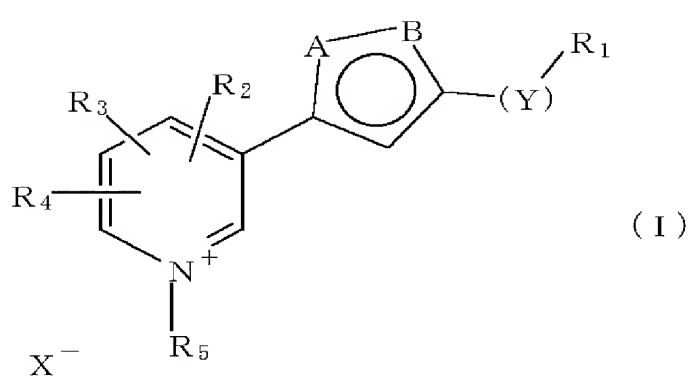
【請求項74】

請求項73で定義されている組成物の有効量を適用することを含む、化粧品学的適用の方法。

【請求項75】

式 ( I )

【化6】



〔式中、

$R_1$  はアルキル又はアリール基であり；

Yは硫黄、酸素、窒素及びアルキルより成る群から選ばれ；

A及びBは独立して窒素、硫黄、酸素及び炭素より成る群から選ばれてヘテロ芳香環系を形成し；

$R_2$ 、 $R_3$  及び $R_4$  は独立してF、Cl、Br、I、 $OR_7$ 、 $NO_2$ 、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ホルミル、アシル、 $C(O)NR_6$ 、 $C(O)OR_6$ 、 $NR_6$ 、 $R_7$ 、 $N=C(R_6)(R_7)$ 、 $SR_6$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $SO_2$  アルキル及び $SO_2$  アリールより成る群から選ばれ；

ここで $R_2$ 、 $R_3$  及び $R_4$  は場合により一緒になって環系を形成することができ；

Xはハライドイオン、酢酸イオン、過塩素酸イオン、スルホン酸イオン、シュウ酸イオン、クエン酸イオン、トシレートイオン、マレイン酸イオン、メシレートイオン、炭酸イオン、亜硫酸イオン、リン酸水素イオン、ホスホン酸イオン、リン酸イオン、 $BF_4^-$  及び $PF_6^-$  より成る群から選ばれ、

$R_5$  は四級化されている場合、独立してアルキル及びアリールより成る群から選ばれ、そうでない場合、 $R_5$  及びXの両方はなしであり、

$R_6$  は独立してH、アルキル、アリール及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、但し $R_6$  は同じ化合物中で $R_2$ 、 $R_3$  及び $R_4$  に関して異なることができ；

$R_7$  は独立してH、アルキル、アリール及びヘテロアリールより成る群から選ばれ、それぞれ場合により置換基 $R_6$  と異なることができ、但し $R_7$  は同じ化合物中で $R_2$ 、 $R_3$  及び $R_4$  に関して異なることができ、

ここで「アルキル」は、炭素-炭素単結合により結合し且つ結合した1～8個の炭素原子を有する、場合により置換されていることができる炭化水素基を示し、それは直鎖状、分枝鎖状もしくは環状、飽和もしくは不飽和であることができ、該置換基は、存在する場合、F、Cl、Br、I、N、S、O及びアリールより成る群から選ばれ、3個以下の置換基が同時に存在し、

そしてここで「アリール」は、共役パイ電子系を有し、最高で2個の共役もしくは縮合環系を含有する少なくとも1個の環を有する、場合により置換されていることができる芳香族基を示し、

但し2個のアルキル基が同じ炭素又は窒素原子上に存在する場合、それらは場合により一緒になって環状構造を形成することができる]

により示される化合物。

【請求項76】

該アリール置換基が、存在する場合、炭素環式アリール、複素環式アリール及びビアリール基より成る群から選ばれ、それらのすべては場合により置換されていることができ、該置換基は、存在する場合、F、Cl、Br、I、N、S、O及び直鎖状もしくは分枝鎖状C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>炭化水素より成る群から選ばれる、請求項75に記載の化合物。

【請求項77】

請求項75で定義されている化合物又は製薬学的に許容され得るその塩を、製薬学的に許容され得る希釈剤、担体、溶媒又は賦形剤との混合物において含む医薬組成物。

【請求項78】

AGEを破壊する必要がある哺乳類に、請求項75で定義されている化合物又は製薬学的に許容され得るその塩の有効量を投与することを含む、哺乳類においてAGEを破壊する方法。

【請求項79】

請求項75で定義されている化合物又は製薬学的に許容され得るその塩の有効量を単独で、又は抗－糖尿病治療のための他の薬剤と組み合わせて、製薬学的な希釈剤、担体、溶媒又は賦形剤との混合物において投与することを含む、前生成AGEの破壊により糖尿病患者を処置する方法。

【請求項80】

請求項1で定義されている化合物の1種もしくはそれより多くを透析のプロセスで用いられる透析液と一緒に投与する、糖尿病患者の腹膜透析の方法。

【請求項81】

糖尿病患者の腹膜透析に有用な透析液の調製における、請求項1で定義されている化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、5員複素環式環化合物の新規な種類の化合物ならびに糖尿病及び関連疾患の処置におけるそれらの使用に関する。さらに特定的に、本発明はこの系列の化合物、それらの製造法、これらの化合物を含有する医薬組成物ならびに真性糖尿病の合併症の処置におけるそれらの使用に関する。この系列の化合物はAGE破壊及び阻害活性を示し、それは腎臓病、神経損傷、アテローム性動脈硬化症、網膜症、炎症性障害、免疫学的障害、酸化的ストレスならびに皮膚科学的及び化粧品学的適応症を含む糖尿病性及び老化－関連血管性及び神経血管性合併症の処置に必須である。

【0002】

本発明は、有効量のこれらの化合物を投与して、前生成の進行したグリコシル化架橋 (advanced glycosylation crosslinks) を後退させることにより、口腔内の非酵素性褐色着色から生ずる歯の変色を後退させる方法にも拡張される。

【0003】

これらの化合物はラジカル掃去活性も示し、従ってそれらの化粧品学的用途の他に、ラジカルにより引き起こされる疾患の処置において有用である。

【0004】

これらの化合物のラジカル掃去剤、AGE破壊剤及びAGE阻害剤の三重の機能を化粧品学的組成物中で有効に用いることができ、それは皮膚タンパク質上における進行したグリケーション最終産物 (AGEs) の堆積の増加から生ずる皮膚老化のプロセス及びラジカル作用を介する光損傷を阻止し且つ後退させることができる。本発明はさらに、体細胞からラジカルを掃去するための組成物及び方法に関する。

【背景技術】

## 【0005】

1912年にMaillardは、グルコース及びリボースのような還元糖がタンパク質と反応して褐色色素を生成することを見出した。さらなる研究は、これが不可逆的非-酵素性反応であり、それは保存食品を含むいくつかの自然の系において起ることを示した。Maillard反応は初期の段階及び進行した段階の2段階で起る。最初にタンパク質がグルコースと反応して安定なAmadori産物を生成し、それが続いて架橋されて進行したグリケーション最終産物(AGE)を生成する。ほとんどの場合、AGEの生成はタンパク質の褐色着色及び蛍光の増加も伴う。

## 【0006】

血液グルコースレベルが正常より有意に高い糖尿病では、グルコースとヘモグロビン、水晶体及びコラーゲンのようないくつかのタンパク質との反応がAGEを生成させ、それが今度はネフロパシー、細小血管症、内皮機能不全及び他の臓器機能不全のような糖尿病に伴う合併症を担う。さらに、基本的(basic)線維芽細胞成長因子のようないくつかの成長因子の活性も損なわれる。AGE産物は、組織中の普通のタンパク質と異なり、比較的遅いターンオーバー及び補充の速度を有している。AGE産物は実際に、RAGE(進行したグリケーション最終産物のためのレセプター)レセプターを含む複雑な免疫学的反応及びいくつかの不完全に定義されている免疫学的プロセスの活性化を引き出すことができる」と報告されている。細小血管症及び大血管症(macroangiopathy)の証拠を有する糖尿病は酸化ストレス(oxidative stress)の証拠も示すことが実証されており、その機構は明らかにされていない。

## 【0007】

リボース又はグルコースのような還元糖をウシ血清アルブミンと一緒にインキュベーションすることにより、試験管内AGE生成を実験室で研究することができる。蛍光の増加又は抗-AGE抗体との交差反応性の増加により、AGE生成を検出することができる。蛍光の増加はAGE特異的抗原性エпитープの生成に先行すると思われる。この蛍光の増加を用い、試験管内におけるAGE生成の増加を監視する(非特許文献1)。蛍光の増加の他に、試験管内AGE生成の最も重要な特徴の1つは、AGEに特異的であり、本来のタンパク質に特異的でない抗原性エпитープの生成である。従って、1つのタンパク質の進行したグリケーション最終産物に対する抗体を生ぜしめ、他のタンパク質におけるAGE生成の検出にそれらを用いることができる。これはAGE研究における重要な分析道具として役立ってきた。

## 【0008】

AGE生成の臨床的重要性のために、多くの方法が体におけるAGE生成の診断、予防又は後退のために用いられている。標的タンパク質とグルコースの間の最初の反応から生ずる初期のグリコシル化産物と反応させることにより、AGEの生成を阻害することができた。阻害は阻害剤と初期のグリコシル化産物の間の反応として起ると思われ、続いてグリコシル化されたタンパク質とさらなるタンパク質材料が反応して架橋された後期段階の産物を生成するのをさえぎるようであった。アミノグアニジンのような化合物は、そのような機構によりAGE生成を阻害するように働く。

## 【0009】

長命のタンパク質(long-lived proteins)上におけるAGEの生成は、これらのタンパク質の架橋も伴う。AGE誘導タンパク質架橋はN-フェナシルチアゾリウムブロミド(PTB)のような化合物により開裂することが示され、それはAGE誘導のタンパク質共有結合架橋と反応し且つ開裂させる(非特許文献2、特許文献1)。組織中におけるAGE含有量の減少の機構は、まさにその作用の機構の性質によってゆっくり作用するアミノグアニジンと対照的に、比較的急速に起ると思われる。

## 【0010】

AGE破壊剤又はAGE阻害剤である化合物は、以下に言及するような治療的用途において主に重要なものである。

## 【0011】



**AGE破壊剤：**

堆積したAGEを破壊できる化合物を、AGEの堆積により引き起こされる糖尿病性合併症及び老化－関連疾患の処置における薬剤として用いることができる。

**【0012】**

AGEの破壊によりAGEの堆積を妨げることができる化合物を、AGEの堆積により引き起こされる糖尿病及び老化関連合併症のような疾患の悪化を阻止するための薬剤として用いることができる。

**【0013】****AGE阻害剤：**

AGEの生成を妨げることによりAGEの堆積を妨げることができる化合物を、AGEの堆積により引き起こされる糖尿病及び老化関連合併症のような疾患のための薬剤において用いることができる。

**【0014】**

糖尿病関連疾患におけるような、生体内におけるAGEの抑制されない生成は重大な生理学的障害に導き得る。例えば糖尿病性ニューロパシー及び網膜症において、それぞれ毛管壁障壁及び内部血網膜障壁 (inner blood retinal barrier) の機能的完全性は、基底膜への内皮の異常な付着により証明される通り、不足している。この不足は、グリケーションによる構造タンパク質の架橋の直接の結果である。糖尿病性神経血管性障害ならびに免疫学的障害の病因はAGEの生成である。現在、AGE生成の妨害又は存在するAGEの破壊は、ネフロパシー、ニューロパシー、アテローム性動脈硬化症及び皮膚科学的障害を含む多様な疾患において有益であると思われる。

**【0015】**

実験的糖尿病状態において加速される状態である老化に関連する心臓血管性合併症についての研究におけるように、AGEを破壊する薬剤の正の効果が研究により示されている (Wolffenbuttel et al., 1998)。

**【0016】**

組織、特にAGEがすでに準－臨床的又は臨床的病理学を担うレベルまで堆積している組織においてAGEのレベルを制御する他の薬理学的方法において、AGEを後退させるか、又は破壊する薬剤の投与が成功することが証明されている。特許文献2及び特許文献3に記載されている通り、試験管内及び生体内でAGE生成を後退させる (又は開裂させるか又は分解する) 薬剤及び方法が開示されている。

**【0017】**

生体内でのAGEの堆積の妨害 (blocking) に基づくいくつかの成功できる治療法も達成されている。特許文献4に例証されている1つの方法は、アミノグアニジン及び関連化合物のような薬剤の投与により、AGEの前駆体からのその生成を妨げることに関する。

**【0018】**

上記で引用した参照文献に示されている通り、AGE生成を妨害するか、又はAGEを破壊する化合物は論理的に、AGE－関連障害、例えば糖尿病性ネフロパシー、ニューロパシー、網膜症及びアテローム性動脈硬化症、皮膚科学的障害、口腔の非－酵素性褐色着色、内皮もしくは他の臓器機能不全及び成長障害の処置に関連している。

**【0019】**

AGEの攻撃と種々の疾患の関連も、下記に議論するように、種々の文献に記載されている。

**【0020】**

進行したグリケーション最終産物 (AGE) の生成とネフロパシーの間の関連は、いくつかの研究公開論文 (research publication) により十分に確立されている。Beisswenger (1995) は、人間の糖尿病患者におけるAGE濃度が腎性疾患の初期の発現と関連することを示した。Makita et al (1991) は、AGEペプチドの増加が腎臓機能不全の重度と平行することを示した。上記の引証

は、AGEが糖尿病性ネフロパシーの主な原因であることを明白に示している。Yamauchi (1997) は、アミノグアニジンによるAGE生成の妨害が糖尿病性ネフロパシーの発現を妨げること示した。アミノグアニジン投与は、糖尿病のラットの糸球体基底膜が厚くなるのを改善することも示されている (Ellis 1991)。アミノグアニジンは、実験的糖尿病のラットにおいてタンパク尿の増加を減じること示されている (Soultis-Liparota, 1991)。

#### 【0021】

AGEは、網膜ミュラー細胞における血管内皮成長因子の発現を誘導することも示されており (Hirata, 1997, Murata, 1997)、従って糖尿病性網膜症における眼内新生血管形成を促進し得る。アミノグアニジン処置は、ラットモデルにおいて糖尿病性網膜症の進行を遅らせることが示されている (Hammes, 1991, Hammes, 1994, Roufai, 1998)。

#### 【0022】

アミノグアニジン処置は、糖尿病ラットにおいて神経伝導速度を向上させることも示されている (Kihara, 1991, Miyauchi, 1996及びYagihashi, 1992)。

#### 【0023】

Bucala (1996) は、アテローム性動脈硬化症の発現の種々の側面を広範囲に考察しており、AGEの堆積が1系列の細胞現象、例えば細胞酸化的ストレス、接着分子 (adhesion molecules) の発現、単球の内皮移行などを開始させることができ、これらの現象がアテローム性動脈硬化症に導き得ると記載している。Kirstein (1990) は、(i) 試験管内及び生体内で生成するAGEタンパク質はヒト血液単球に関して化学走性であり、(ii) 内皮下AGEは無損傷の内皮を横切る単球の移行を誘導することができ、そして (iii) 単球とAGE含有マトリックスとの相互作用は、血小板由来成長因子の誘導を生ずることを示した。

#### 【0024】

かくしてAGEは、そのレセプターRAGEを介して内皮細胞と相互作用すると、核因子Kappa Bを活性化し、接着分子を発現する種々の遺伝子を誘導すると結論することができる。AGE-内皮相互作用はまた、酸化的ストレスを増加させ、単球移行を開始させ、内皮酸化窒素を妨害し、脈管形成を刺激する。これらの状態のすべてはアテローム性動脈硬化症のような状態を生ずる。

#### 【0025】

より低い組織AGE負荷量を要求する他の機能不全には高血圧、再狭窄、腹膜透析における異常な組織妨害、勃起機能不全及びアルツハイマー病が含まれる。他方、同様に、構造タンパク質、例えばコラーゲンの非-酵素性架橋は動脈の堅さを増加させ、動脈のコンプライアンス及び膨張性を低下させる。事実、AGE-破壊剤ALT-711の処置は、糖尿病誘導の動脈堅さの増加を後退させ、動脈のコンプライアンスを向上させることが示されている (Wolffenbutel 1998)。Aronson et al (1996) は炎症細胞漸増及び平滑筋増殖の促進におけるAGEの役割を考察し、それがおそらく糖尿病患者におけるより大きな再狭窄、腹膜透析速度における異常な組織妨害に関する理由であると示唆した。

#### 【0026】

Sefitel (1997) は、非-糖尿病と比較して糖尿病患者の陰茎組織中のペントシジンの有意な増加 (elevation) を示した。彼らは陰茎組織中の誘導酸化窒素のアップレギュレーション及び内皮酸化窒素のダウンレギュレーションを介するAGE媒介勃起機能不全に関する機構を推測した。

#### 【0027】

Vitek et al (1994) は、ベータアミロイドペプチド ( $\beta$ AP) が正常な生理学的条件下ではゆっくり凝集するが、AGE改変 ( $\beta$ AP) はそれよりずっと急速な凝集を示すことを報告している。ADにおいて、プラーク数はニューロン変性及び認識減

退に伴って増加する。凝集しているがモノマー性ではない $\beta$  A Pは活発に神経毒性である。従ってAGE生成が $\beta$  A P凝集を強化するプロセスを妨げること又はAGE生成の妨害又はAGE破壊剤治療は、アルツハイマー病に伴う病態生理学的変化を減少させるための新しい治療の機会を与えるであろう。

【0028】

従って、AGE阻害剤／破壊剤は、 $\beta$  A Pの凝集を減少させ、アルツハイマー病の予防／処置に導くのに有益であろう。

【0029】

Li et al (1996) は、ラットの心臓血管及び腎臓の衰弱における2つの重要な生理学的老化の発現と、進行性組織損傷及び臓器不全に寄与すると考えられている進行したグリケーションと呼ばれる自然の年令に伴う生化学的プロセスの間の相互関係に関する証拠を与えている。彼らの研究で、アミノグアニジン (AGE阻害剤) はAGE生成の妨害の結果として組織損傷を有意に予防することが見出された。アミノグアニジン投与の結果としてのラットにおけるより低い組織AGE負荷量は、年令及び体重が一致した未処置の標準と比較して、アミノグアニジンで処置された老ラットの全身的により健康な外観により証明される通り、心臓血管及び腎臓機能の総じてより満足できるレベルを保持することが見出された。従ってAGE阻害剤を老化関連障害の予防のために用いることができるはずである。

【0030】

口腔内で起こる非酵素性褐色着色反応は歯の変色を生ずる。クロルヘキシジン (chlorhexidine) のような抗-プラーク剤は、非-酵素性褐色着色反応及びさらに歯の染色を加速することが報告されている。(非特許文献3)。Nordboはクロルヘキシジンが2つの方法で：第1により多くのアミノ基を含有するペリクル (pelicle) の生成を増加させることにより、そして第2に着色生成物を生ずるMaillard反応の触媒により、歯の染色を生ずると報告している。

【0031】

非-酵素性褐色着色反応の阻害剤が、歯の表面上で起こるもののような表面上のタンパク質の変色を妨げる能力は、特許文献5及び特許文献6において試験管内実験を用いて示されている。

【0032】

AGEを阻害するか、又は後退させる能力を有する化合物は、口腔における非-酵素性褐色着色から生ずる歯の変色を妨げるか、又は後退させるのに有用であるとして特許請求されている(特許文献6；特許文献7)。

【0033】

これらの証拠はすべて、糖尿病に伴う病態生理学的状態に関する共通の基礎となる機構を指し示しており、それは進行したグリケーション最終産物の生成である。AGEの全組織負荷量が増加すると共に、病理学的症状の重度も向上する。他方、アミノグアニジンのような化合物によりAGEの量が抑制されると、疾患の進行も遅れる。本発明で、進行したグリケーション最終産物の阻害を記載する。

【0034】

腎性疾患は糖尿病における死亡及びディアビリティー (diability) の主な原因である。長期の透析及び腎臓移植は、糖尿病の故の腎不全を有する患者においては全く日常的である。腹膜透析 (PD) は血液透析と同じ原理で働くが、血液は機械を介してではなくて体内にある間に清浄化される。血液透析と比較される腹膜透析調剤における主な相違は、浸透剤として用いられるより高いグルコース濃度の量である (1.5, 2.5又は4.25 g/dL)。ヒトにおける高いグルコース生成は、臓器機能を損なう進行したグリコシル化最終-産物 (AGE's) の進行性の生成を伴う。AGE'sは異常な線維組織の発現に寄与し、腹膜が液を濾過する能力を減退させ、PD法の失敗に導く。

【0035】

組織のAGE含有量を変えることができる化合物をこのプロセス及びAGE'sの生成か

ら生ずる他の医学的合併症の予防に用いることができるはずである。透析液中でAGE破壊剤又は阻害剤を用いることは、異常な線維組織の生成を妨げ、それにより腹膜透析法を容易にするであろう。従って、本発明の化合物を糖尿病患者の腹膜透析用の透析液の調製のために用いることができる。

#### 【0036】

AGEの組織負荷量の減少はこれらの状態を後退させることが期待されるが、限界の量までの堆積を予防することは、該状態が起こるのを妨げることができるはずである。これらの状態を下記に挙げる：

- a. 血管及び神経—血管性合併症
- b. 腎臓病学的障害、
- c. 神経学的障害、
- d. アテローム性動脈硬化症、
- e. 網膜性障害、
- f. 皮膚科学的障害、
- g. 口腔の非—酵素性褐色着色、
- h. 内皮又は他の臓器機能不全、
- i. 成長障害、
- j. 炎症性障害、
- k. 免疫学的障害、
- l. 酸化ストレス、
- m. 老化及び糖尿病性合併症、
- n. アルツハイマー病、
- o. 再狭窄、腹膜透析における異常な組織妨害、
- p. 腹膜透析における異常な組織妨害、及び
- q. 勃起機能不全。

#### 【0037】

AGEの破壊／阻害に向かう活性を示す化合物は、それらの化粧品学的用途のためにも有用であり得る。

#### 【0038】

皮膚の健康、弾力及び若さの外観は、中でもいくつかの重要な種類の生物学的分子に依存する。重要な皮膚分子はコラーゲン及びエラスチンである。コラーゲンは他の皮膚構造を保持する構造的格子を形成するタンパク質である。それは皮膚にその強さ及び持久力を与える。他のいずれのタンパク質とも同様に、コラーゲンはアミノ酸から成る。しかしながらそれは通常いくつかの特定のアミノ酸；プロリン、ヒドロキシプロリン、リシン及びグリシンが豊富である。エラスチンもタンパク質であり、コラーゲンより伸縮性であり、皮膚の弾力及び伸縮性を保持するのを助ける。それは2種の特定のアミノ酸：デスマシン及びイソデスマシンを含有する。エラスチン及びコラーゲンの両方が不足し、且つ損なわれると、皮膚は伸ばされるか、又は折りたたまれた後にその形を失い、しわ及び顔のたるみを生じ、それは老化のプロセスの間に起こる。

#### 【0039】

老化のほとんどの近代的理論は、老化—関連の劣化が主に細胞構成成分の構造的及び機能的改変の故であるという概念の周囲に集中してきた。現在普及している仮定は、老化のラジカル、グリケーション又はM a i l l a r d理論である。第1の仮定は、老化—関連効果が細胞の構成成分を損なうラジカル反応の故であることを提案している。「ラジカル」は、外部軌道中に不対もしくは奇（o d d）電子を有する不安定な分子を指し、それは他の分子と無差別に反応して脂質、DNA及びタンパク質損傷を生ずる。後者の仮定は、老化の主な原因が、進行したグリコシル化最終—産物（A G E s）を生成する非—酵素性グリケーション及びM a i l l a r d反応により誘導される巨大分子の改変から生ずる細胞損傷であると提案している。非—酵素性グリケーションはタンパク質への糖の化学的結合であり、それは結局タンパク質の不可逆的な架橋を引き起こす。これらの仮定は独立して

系統的に述べられたが、それはラジカル、グリケーション及びMaillard反応が実際には1つのより複雑な生化学的経路の部分的に相互作用する要素となり得ることならびに老化-関連の劣化が3つのすべての仮定により誘導される損傷を合わせたものにより、及びそれらの相互作用により生ずることを示唆している。

#### 【0040】

高度に分化し且つ複雑に構造形成された器官である皮膚は、UV線に露出されると特にラジカル損傷の害を受け易く、皮膚上におけるAGEsの堆積の増加ならびにコラーゲン及びエラスチンのような重要な皮膚分子を損なう一重項酸素及びスーパーオキシドラジカルの生産の増加を生ずる。そのような状況下で、ラジカル掃去を介する抗酸化状態は、皮膚が損傷に対し、その正常な弾力及び完全性を保持することを確かに可能にするであろう。

#### 【0041】

従って本発明は、そのAGE破壊及びラジカルクエンチング作用を介してAGE架橋を後退させ、皮膚において抗酸化環境を作り、それにより老化の発現を有意に遅くすることができる活性な分子の化粧品学的適用を目的とする。

#### 【0042】

皮膚は体における最大の器官であり、体重の約15%を構成する。化学的組成の点では、皮膚は約70%が水、25%がタンパク質及び2%が脂質である。残りには微量ミネラル、核酸、グリコソアミノグリカン類、プロテオグリカン類及び多数の他の化学物質が含まれる。

#### 【0043】

皮膚は3つの主な層：表皮、真皮、皮下組織から成る。表皮は我々と外界の間の最初の障壁である。この層は3つの型の細胞；ケラチノサイト、メラノサイト及びランゲルハンス細胞から成る。真皮は皮膚の真中の層であり、皮膚の層の中で最も厚く、コラーゲン（I及びIII型）の堅いがじんじょうなメッシュならびにエラスチン繊維を含み、それらは非常に重要な皮膚タンパク質である。真皮は線維芽細胞、毛管、リンパ節、皮脂腺、汗腺及び毛包も含む。皮下組織は主に脂肪細胞を含む皮膚の最内層であり、ショックアブソーバー及び断熱体として働き、下の組織を寒さ及び外傷から保護する。

#### 【0044】

老化はしわ及び皮膚のたるみにより象徴される生物学的現象である。人間が年をとると、皮膚細胞はよりゆっくり分裂し、内部の皮膚又は真皮は薄くなり始める。真皮の下層の脂肪細胞は萎縮し始め、表面層のための足場を与える下のエラスチン及びコラーゲン繊維の網目がゆるみ、ほどかれる。皮膚はその伸縮性を失い；圧されるとそれはもはやその最初の位置にはねかえらずにたるみ、深いしわを形成する。皮膚が水分を保持する能力は減退し；汗腺及び油分泌腺は萎縮し、皮膚からその保護的な水-脂質エマルジョンが奪われる。結果として皮膚は乾燥し、うろこ状になる。さらに、皮膚がそれ自身を修復する能力は年令と共に減退し、従って傷は治るのがより遅くなる。洪面線（frown line）（まゆの間のもの）及びカラスの足跡（目尻から放射線状に出る線）は、永続的な小さい筋肉収縮のために発現するようである。習慣的な顔の表情も特徴的な線を形成し、重力が状況を悪化させ、のどの肉の形成及びまぶたの垂れ下がりに寄与する。皮膚は老化が最も目に見える器官の代表なので、しわ、弾力線維症及び老人性乾皮症の生理学及び後退に興味が増している。皮膚の老化は遺伝的に決定される内因的及び外因的の老化因子から成る複雑な現象である（非特許文献4）。

#### 【0045】

主に同時に起こる2つの生物学的に独立した老化プロセスがあり、それが時間を経て皮膚で見られる主な変化を説明している。

#### 【0046】

1. 外因的の老化又は光老化／外部因子及び
2. 先天的もしくは内因的の老化／外部因子。

#### 【0047】

皮膚が紫外（UV）線、化学汚染物、アレルゲン、機械的損傷などのような要素にさらされた時に生ずる外因的老化又は光老化。外因的老化は主に太陽の紫外線により引き起こされる。

#### 【0048】

内因的老化は、組織の遅い不可逆的な変性により皮膚に影響する。内因的老化を引き起こす因子は遺伝的、神経的（ストレス）、免疫、ホルモン障害及び他である。内因的老化は、太陽の紫外線から保護された皮膚を含む体の表面全体に及んで観察され得る。上記で議論したグリケーションの現象は内因的老化において重大な役割を演ずる。真皮からのタンパク質、エラスチン及びコラーゲンが体内の糖類、特にグルコースと反応し、コラーゲン繊維の集まった結合及びラジカルを合成を生ずる。これは皮膚の構造を改変させ、それにその柔軟性を失わせ、それをより剛くする。かくして顔の皮膚の上の最も顕著な変化は内因的及び外因的老化プロセスの組み合わせから生ずる。

#### 【0049】

基本的に2つの因子—ラジカル及びAGE生成が皮膚のしわの顕著な加速因子である。皮膚の老化のMaillard理論は、グルコース及びリボースのような還元糖がタンパク質と反応して褐色色素を生成することをMaillardが見出した1912年にさかのぼる。Maillard反応は、還元糖とタンパク質のアミノ基との相互作用を介してタンパク質を架橋して安定なAmadori産物を生成させ、それが続いて架橋されて進行したグリケーション最終産物（AGE）を生成する1系列の複雑な反応である。重要な生物学的有意性の他の性質は、Amadori産物が遊離のグルコースの不在下でも架橋し且つ重合し続けるという観察である。タンパク質架橋は、それが真皮における深いしわの形成を担うので、重要である。AGE架橋の形成は老化及びタンパク質の老化が重大な損害であるすべてのプロセスの自然の部分でもある。老化プロセスの間に、還元糖はエラスチン及びコラーゲンのような皮膚の支持タンパク質に化学的に結合し、それらを徐々に剛くし、それらの再生を遅くする。この非—特異的且つ非—酵素的な糖のコラーゲン及びエラスチンへの結合は、遊離のグルコースの不在下でも架橋し且つ重合し続けるAGEの生成に導く。老化するコラーゲンにおけるAGEsの役割についての走査力顕微鏡（scanning force microscope）を用いる研究は、増加した濃度のAGEsの存在下で、老ラットのコラーゲン原線維において有意な構造的改変が観察されたことを明らかにしている（非特許文献5）。この老化プロセスの結果として、コラーゲンはその伸縮性を失い、皮膚はしわを発現する。

#### 【0050】

タンパク質のアミノ基へのグルコースの共有結合は、単独ではコラーゲンにおいて観察される構造的変化を説明するのに十分でない。グルコース酸化及びグリケーションされたタンパク質の酸化の間に生成する酸素ラジカルがAGEsの生成及びコラーゲン架橋中に直接含まれ得る。試験管内研究は、進行したグリケーション及びコラーゲンの架橋に酸素の存在が欠かせないことを示している。抗酸化的状態及びラジカル掃去剤はAGEsの生成及びコラーゲンの架橋を妨げるか、又は遅くすることが証明されている。ラジカル掃去剤が、環境的及び内因的因子の両方により生成するラジカルによる損傷から表皮を保護するのに必須であることも知られている（非特許文献6）。

#### 【0051】

高度に分化し且つ確かに複雑な組織的構造を有する皮膚は、酸素及び他の環境的刺激とのその接触の故に、特にラジカル損傷を受け易い（非特許文献7）。研究により、UV線がコラーゲン、エラスチン及び他の皮膚タンパク質上のAGEsの生成を増加させることが証明されている。それは皮膚上のAGEsの堆積を増加させることにより、ならびに皮膚タンパク質を損なう一重項酸素及びスーパーオキシドラジカルの生産の増加により、悪いサイクルを形成する。

#### 【0052】

最近の数年で、光老化の基礎となる機構の解明に実質的な進歩が成された。アクチベータータンパク質（AP）-1及び核因子（NF）- $\kappa$ B活性化ならびにミトコンドリアDN

Aの突然変異の結果としてのマトリックスメタロプロテイナーゼの誘導が近年同定された（非特許文献8）。グリケーションの初期の段階に、タンパク質のアミノ基とのグルコースのような還元糖の縮合がUVA光生成一重項酸素ラジカルを生成させる。AGEが $O_2^-$ 、 $H_2O_2$ 及び $-OH$ を含む活性酸素種の生成を介する皮膚の光老化の促進のための重要な因子であることが報告されている（非特許文献9）。試験管内線維芽細胞研究に基づき、UVA照射下でAGEsは $O_2^-$ 、 $H_2O_2$ 及び $-OH$ を含む活性酸素種を生成するが、 $-OH$ 種が有害な役割を細胞損傷の促進においている可能な機構が提案されている（非特許文献10）。これらの基は皮膚細胞を刺激してメタロプロテイナーゼを合成させることにより、皮膚の自然のバランスを崩壊させる。メタロプロテイナーゼ酵素は、正常な生物学的応答である皮膚タンパク質分解を抑制する抗メタロプロテイナーゼの合成なしで、コラーゲンを分解する。一重項酸素ラジカルにより誘導される、抗メタロプロテイナーゼを超えるメタロプロテイナーゼの釣り合わない生産は、皮膚のコラーゲン及びエラスチンの分解に導く。これに損なわれたコラーゲン性マトリックスの不完全な傷の修復及び伸縮性材料（elastotic material）の堆積、結局皮膚のたるみ及びしわが続く。

#### 【0053】

UVA線へのAGEsの露出の故に、スーパーオキシドアニオンの生成は強化される。これはUVA-AGEsエネルギーが基底状態の酸素上への電子の通過を強化する細胞電子伝達連鎖を介して成される。これはアデノシン三リン酸（ATP）合成の間のスーパーオキシドアニオンの生成を増強させる。酵素スーパーオキシドジスムターゼは、スーパーオキシドアニオンを過酸化水素と酸素に転換する。最後に鉄及び銅の触媒作用が過酸化水素を毒性のヒドロキシルラジカルに変換し、皮膚コラーゲン及びエラスチンを分解させ、それに不完全な傷の治癒及び皮膚を光老化させる太陽の跡の発現が続く。

#### 【0054】

化粧品市場の棚は外因的老化を処置する製品で満ちているが、皮膚の支持タンパク質におけるAGEの阻害により内因的老化を標的とする製品にはまだ空白がある。

#### 【0055】

進行したグリケーション最終産物の生成を妨げる能力（コラーゲンのような皮膚の支持タンパク質における）は、AGE破壊剤活性及びラジカル掃去活性とともに、皮膚の老化及びしわなどの処置において有意な意味を持っている。

#### 【0056】

かくしてAGEの存在を変えることができる分子を用いて、皮膚の老化及びしわの形成などの兆候を予防することが可能であり、それらを化粧品的用途のために用いることができる。

#### 【0057】

皮膚の老化及びしわの形成が良好なスキンケアにかかわらずに起こることが経験により示されている。従ってAGEの生成により引き起こされる皮膚の老化を予防もしくは処置するための薬剤の開発が必要である。本発明の化合物は非ペプチドであり、コラーゲン及びエラスチンにおけるAGE架橋、生成を改変することができる。本発明の化合物を他の薬剤と一緒に化粧品学的調製物に調製することができる。

#### 【0058】

皮膚のしわを予防するか、又は遅らせるために、AGEの生成を妨げ、すでに生成したAGEを後退させることならびに酸化防止剤またはラジカル掃去剤により酸化的ストレスを下げる 것이重要である。本質的に、AGEを阻害し；AGEを破壊し、AGEの生成を遅らせ且つコラーゲン分解を予防する分子は、化粧品（cosmeceuticals）として理想的な候補であろう。本発明の分子は、AGE阻害剤及び有力なAGE破壊剤ならびにラジカル掃去剤である性質を示し、それはそれらを化粧品学的用途に最も適したものとす。

#### 【0059】

ラジカルはそれらの原子構造中に1個もしくはそれより多い不対電子を有する原子又は分

子であり、非常に反応性である。ラジカルー反応性酸素種 (ROS) ーは、哺乳類の系において正常な代謝プロセスの結果として絶えず生産されている。ROSの外因性の供給源には運動、汚染 (特に喫煙及び自動車排気)、アルコール、日光及び薬物 (麻酔薬のような) が含まれる。ラジカルは正常な生理学的機構において重要な役割を有するが、ROSの過剰な生産は酸化ストレスータンパク質、脂質及び核酸のような生物学的に重要な分子への酸化的な損傷の結果に通常適用される用語ーを生ずる。タンパク質はずっと以前から、ROSによる酸化を受け易いことが知られていた。シスチンのような芳香族アミノ酸及びジスルフィド結合は特に害をこうむり易い。すべての生物物質は多様なポリ不飽和脂肪酸を含有し、それは主に膜脂質中に位置する。それらは高度にROSによる損傷を受け易い。

#### 【0060】

酸化防止剤 (「ラジカル掃去剤」とも呼ばれる) として既知の化合物の群は、酸化ストレスに対する主な防御である。これらの化合物は膜及び細胞質成分をROSからの損傷に対して保護するように機能する。新しいラジカル種の生成を妨げる一次的な酸化防止剤にはスーパーオキシドジスムターゼ (SOD) 及びグルタチオンペルオキシダーゼ (GSH Px) のような酵素系が含まれる。二次的酸化防止剤はラジカル種を捕獲し、かくして連鎖反応を妨げ、それにはビタミンE、ビタミンC、タウリン及びβ-カロテンのような栄養素が含まれる。酸化防止剤防御の最後の線は酵素メチオニンスルホキシドレダクターゼのような修復系により与えられ、それは酸化されたタンパク質中にメチオニン残基を再生させ、機能を復活させる。

#### 【0061】

細胞成分、主にタンパク質、脂質及びDNAへの内因性酸化損傷は、多数の慢性疾患の病因に寄与すると考えられる。危うくなった酸化防止剤の状態 (compromised antioxidant status)、酸化損傷の指標 (indices) 及び真性糖尿病、喘息、慢性腎不全、肝炎、大腸炎、アトピー性皮膚炎、関節炎及び種々の変性障害のような臨床的狀態の間の関連は現在、十分に実証されている。酵素及び非酵素性掃去剤を含む酸化防止剤の減少した状態を酸化損傷の増加及び疾患の重度に結びつける有意な情況証拠がある。

#### 【0062】

酸化防止剤活性を有する他にタンパク質架橋を破壊/阻害する能力を有する分子が必要であり、酸化ストレスが病因に極めて重要な役割を果たすいくつかの疾患の狀態においてそれらを用いる他に、下記に挙げる化粧品学的用途にそれらを有効に用いることができる：

- a) しわの後退及び予防、
- b) 細かいしわの後退及び予防、
- c) 表皮成長の促進、
- d) 皮膚の光保護、
- e) 皮膚の変色の後退及び予防、
- f) しみの後退及び予防、
- g) 乾燥点のコンディショニング及び予防、
- h) ストレッチマークの後退及び予防、
- i) 傷の後退及び予防、
- j) スキンケア及びスキンコンディショニング、
- k) 老人性乾皮症の後退及び予防、
- l) 日焼けのコンディショニング及び予防、
- m) コラーゲンの喪失の予防及び後退、
- n) 皮膚のきめの改善、
- o) 皮膚のはりの改善、
- p) 皮膚の厚さの増強、
- q) 毛穴の縮小、



- r) 皮膚の艶の回復、
- s) 疲労の兆候の最小化、
- t) ニキビの減少、
- u) 毛細血管拡張症の処置及び
- v) 毛髪及び爪の美観の改善。

#### 【0063】

分子のラジカル掃去（酸化防止）性の製薬学的用途

化合物のAGE－破壊／AGE阻害及びラジカル掃去活性に基づく化粧品学的用途のための化合物の使用と別に、これらの化合物のそのような活性を下記で議論する状態の有効な処置のための酸化的ストレスの抑制を目的とする戦略において用いることができる：

アルツハイマー病（A. D. ）、パーキンソン病（P. D. ）、ハンティングトン病（H. D. ）、運動ニューロン疾患（M. N. D. ）、プリオン病（Prion disease）のような神経－変性障害

#### 【0064】

人が年をとるとともに彼らの酸化防止レベルは減退し、これらの低いレベルはアルツハイマー病及びパーキンソン病のような老化と関連する多くの疾患に直接結びつく。主な仮定の1つは、反応性酸素種（ROS）により誘導される酸化的ストレスがニューロンの必須の成分を損ない、結局ニューロンの死を生ずるという仮定である。酸化的ストレスは、膜の剛性の向上、DNA鎖の破壊及びグルコース吸収の損傷を含むニューロン損傷に導く種々の多様な事象に含まれる。種々の神経変性障害における酸化的ストレスの源であり得るもののいくつかは十分に同定されている [Munch G, et al. 1998]。

#### 【0065】

A. D. においては、ミトコンドリア機能不全、アミロイドベータ媒介プロセス；遷移金属堆積及び遺伝的因子がレドックス不均衡を担っている [Smith MA, et al 2000]。

#### 【0066】

スーパーオキシドジスムターゼ酵素における点突然変異は、家族性の形態のMNDにおいて既知である。

#### 【0067】

ニューロンエネルギー代謝の障害はH. D. に関する病因的機構として関係があるとされてきた。

#### 【0068】

糖尿病及び糖尿病性血管性合併症（DVCs）

糖尿病における酸化的ストレスの原因はまだ完全に理解されていないが、ミトコンドリア機能不全、高血糖症による直接の酵素阻害、グルコースの自己－酸化及びニコチンアミド－アデニンジヌクレオチドホスフェート（NADPH）－オキシダーゼの活性化の故であると考えられる。糖尿病における酸化的ストレスは、内因性酸化防止剤の減少による弱まった防御の故にも増加する。酸化的ストレスは脂質過酸化産物の濃度の上昇、赤血球脆弱性及び酸化防止剤酵素系（CAT、GSH Px、SOD）の減少として現れる。最近の研究は、血液グルコース濃度と酸化剤－誘導リンパ球DNA損傷の間の正の関連性も示した [非特許文献11]。

#### 【0069】

ROSはグルコース酸化及び進行したグリコシル化最終産物（AGE）の形成の間に生成する。ROSの生成がDVCsの発現において重要な役割を果たすことを示す証拠が蓄積されている。高血糖症と関連する多くの生化学的経路、例えば進行したグリコシル化、グルコース自己酸化及びポリオール経路はラジカルの生産を増加させ得る。糖尿病患者における高血糖症はグルコースの過剰な自己－酸化を生じ、それにより分子状酸素を還元し、スーパーオキシドイオン（ $O_2^-$ ）、ヒドロキシルラジカル（ $\cdot OH$ ）及び過酸化水素（ $H_2O_2$ ）のような酸化性中間体を生ずる。グリコシル化及びグルコース自己酸化の間に起こるフラグメント化及びコンホーメーション的变化がラジカルに依存性であることが示

されているので、ラジカルは進行したグリコシル化最終産物 (AGE) の生成を加速する。AGEs は、今度は自分がより多くのラジカルを供給する; このプロセスは酸化的グリコシル化又はグリコキシデーション (glycoxidation) と呼ばれる。これらのラジカルは酸化窒素 (NO) を不活性化又はクエンチングすることにより血管の弛緩を損ない、内皮機能に悪影響も及ぼす。Maillard 反応が老化及び糖尿病における酸化的損傷の増幅因子として作用することも、証拠により示されている [D. Guigliano et al, 1996]。

#### 【0070】

##### 腸疾患

酸化的ストレスは、炎症及び虚血において起こる組織損傷の重要な原因である。腸虚血、放射線腸炎 (radiation enteritis)、炎症性腸疾患ならびに胃及び結腸直腸ガンの発ガン補助作用は、酸化的ストレスが病因に含まれる胃腸状態のいくつかである。

#### 【0071】

##### 肝臓疾患

アルコール性肝臓疾患—エタノールはROSを強化するか、又は内因性酸化防止剤の量を減少させることにより、脂質の過酸化を増加させる。エタノールはまた、ミクロソーム中の多様なシトクロム P450 酵素及び細胞質ゾル中のキサンチンオキシダーゼを誘導する。酸化的ストレスの発生におけるこれらの酵素の役割は種々の研究において十分に確立されている [Ishii H, et al, 1997]。

#### 【0072】

慢性C型肝炎—強化された酸化的ストレスは慢性C型肝炎を有する患者の肝臓において線維形成カスケードを開始させる。慢性C型肝炎における活性な線維形成に導く酸化的ストレス経路を支持する証拠が現れている。重症の慢性C型肝炎に特徴的なこの線維形成カスケード (例えば酸化的ストレス、c-myc の誘導、星細胞の活性化及びコラーゲン遺伝子発現) はROSにより刺激される。

#### 【0073】

##### ガン

DNA への酸化的損傷はDNAとROS、特にヒドロキシルラジカルとの相互作用の結果である。ヒドロキシルラジカルはDNAにおいて複数の改変を生ずる。OHラジカルによるデオキシリボース部分への酸化的攻撃はDNAからの遊離の塩基の放出を生じ、種々の糖改変及び単純な非塩基 (abasic) (AP) 部位を用いて鎖切断を生ずる。

#### 【0074】

ROSは細胞タンパク質、脂質及びDNAとも相互作用し、且つそれらを改変させ、それは変更された標的細胞機能を生ずる。酸化的損傷の蓄積は、ガンの形成における可能な関与を含む急性及び慢性細胞損傷の両方に関係があるとされてきた。急性酸化的損傷は選択的細胞死及び代償的な細胞増殖における増加を生じ得る。この刺激は新しくイニシエーションされた前新生物細胞の形成を生ずるか、及び／又は潜在的なイニシエーションされた前新生物細胞の選択的なクローンの拡大を増強させ得る。同様に致死以下の急性酸化的損傷は修復されないDNA損傷を生じ得、新しい突然変異及びおそらく新しいイニシエーションされた細胞の形成を生ずる。従ってROSは発ガン物質活性化を媒介し、DNA損傷を引き起こし、DNA損傷の修復を妨害することにより、発ガンのイニシエーション段階に複数の影響を有し得る。

#### 【0075】

以下のガンの予防又は処置における種々の酸化防止剤の利益が広範囲に研究されてきた。

- 1) 肺ガン
- 2) 結腸直腸ガン
- 3) 頸ガン
- 4) 乳ガン
- 5) 悪性黒色腫。

## 【0076】

心臓病における酸化ストレス

終生の ( l i f e l o n g ) 多量の酸化防止的栄養素は心臓病の発現に対して保護すると思われる。急性の心臓発作に続く月間における酸化防止剤の多量の投薬は、死亡の数ならびに致命的でない場合の心臓損傷の程度を有意に低下させることが示されている。

## 【0077】

現在、酸化ストレスの増加は、高コレステロール血症、高血圧及び喫煙を含む複数の心臓血管系リスク因子に伴う内皮機能不全の病態生理学に含まれると考えられている。それはアテローム性動脈硬化症及び心不全のような臨床的状態の発生においても重要な役割を果たす。酸化ストレスはレドックス感受性キナーゼカスケードならびにNF $\kappa$ B及びAP-1のような転写因子を活性化することができ、炎症的応答及び細胞増殖と関連する因子の発現を増加させる。血管壁において反応性酸素種を生ずる3つの酵素系：NADH/NADPHオキシダーゼ、キサンチンオキシドレダクターゼ及び内皮酸化窒素シンターゼがある ( Z a l b a G. e t . a l , 2000、Rosenfeld ME, 1998 )。

## 【0078】

アテローム発生は複数の刺激の間の相互作用の結果とみなされている。内皮機能不全はアテローム性動脈硬化症の発現において重要な役割を果たす。ホモシステイン濃度の向上は内皮機能不全の急速な開始と関連し、それは酸化ストレスの増加がアテローム性動脈硬化症に寄与する別の機構である。低密度リポタンパク質の酸化はアテローム発生におけるいくつかの段階で重要な役割を果たす。酸化ストレスはNF $\kappa$ Bも活性化し、それはサイトカイン発現を制御する遺伝子の発現及び血管壁への白血球接着を誘導する ( M a x w e l l , e t a l . 1997 )。

## 【0079】

動物研究は、ラジカルが血栓症を促進し、血管細胞及び他の組織を直接損ない、血管運動調節を妨害し、心筋梗塞及び虚血性発作の臨床的後遺症を伴い得ることを示唆することにより、証拠を提供してきた。

## 【0080】

心筋虚血におけるように、虚血に続いて酸素供給が消耗され尽くしてしまう組織において、酵素キサンチンオキシダーゼは酸素をスーパーオキシドに還元する可能性を有する形態に変化する。例えば再灌流により酸素が入ると、ラジカル生成がどっと起こる。ROSは虚血一後心筋層において加速された速度で生成する。かくしてラジカルの故の生化学的損傷は虚血性損傷に寄与する。

## 【0081】

酸化ストレスは、膜欠陥を生じ、細胞内カルシウム過剰負荷及び気絶した ( s t u n n e d ) 心筋層における心臓収縮機能不全を生じ得る機構の1つとも思われる。

## 【0082】

黄斑変性及び白内障

年をとった目のレンズへの酸化損傷は、白内障形成に主に寄与する。黄斑変性も酸化損傷の結果であると認識されている。

## 【0083】

HIV疾患

酸化防止剤防御システムの動揺はHIV患者で種々の組織において観察されてきた。酸化ストレスがウィルス複製、炎症的応答及び免疫細胞増殖の減少、免疫機能の喪失、アポトシス、慢性の体重減少のようなHIV疾患の病因のいくつかの側面に寄与しているかもしれない。酸化防止剤はHIV患者に有望な処置を与えることができる。

## 【0084】

慢性閉塞性肺疾患 (COPD)

肺胞及びグルタチオンの肺代謝における変更は、COPDを含む多くの炎症性肺疾患の中心的な特徴として広く認識されている。これらの変化は、グルタチオン合成における律速

的酵素であるガンマグルタミルシスチンシターゼ (Gamma-GCS) の遺伝子発現における変更の結果である。酸化ストレスはCOPDの病因に関係があるとされ、それはアンチプロイナーゼの不活性化、気管上皮損傷、粘液過分泌、肺中への好中球の流入の増加、転写因子活性化及び前炎症媒介物の遺伝子発現をそれが生ずるからである [MacNee W, et al. 2001]。

#### 【0085】

腎性疾患

ROSは腎性疾患の種々の形態、主に実験的に誘導される糸球体腎炎の発生のみでなく、急性腎不全の種々の形態にも関係があるとされてきた。

#### 【0086】

喘息

喘息の病因は十分に限定されていないが、典型的な特徴は肺中の炎症細胞の数の増加である。そのような細胞はROSを生成し、それは気道平滑筋収縮、気道反応性の増加及び血管浸透性の向上を含む喘息の病態生理学に含まれる。

#### 【0087】

免疫機能への酸化防止剤の状態の影響

免疫系は酸化ストレスに特に敏感であり、主にそれは、免疫細胞が有効に働くために細胞から細胞への伝達に重度に頼っているからである。細胞膜の過酸化は膜の一体性を危うくし、細胞内シグナリングを崩壊させる。

#### 【0088】

白内障

年をとった目のレンズへの酸化損傷は、白内障形成に主に寄与する。

#### 【0089】

かくして、ラジカルの掃去により以下の疾患を処置することができる。

##### 1) 神経変性障害

- (a) アルツハイマー病
- (b) パーキンソン病
- (c) ハンティングトン病
- (d) 運動ニューロン疾患
- (e) プリオン病

##### 2) 糖尿病及び糖尿病性血管性合併症

##### 3) 腸疾患

- (a) 腸虚血
- (b) 放射線腸炎
- (c) 炎症性腸疾患
- (d) 胃及び結腸直腸ガン

##### 4) 肝臓疾患

- (a) アルコール性肝臓疾患
- (b) 慢性C型肝炎

##### 5) ガン

- (a) 肺ガン
- (b) 結腸直腸ガン
- (c) 頸ガン
- (d) 乳ガン
- (e) 悪性黒色腫。

##### 6) 心臓病

- (a) アテローム性動脈硬化症
- (b) 心筋梗塞
- (c) 虚血性発作
- (d) 内皮機能不全

## 7) 眼性障害

(a) 白内障形成

(b) 黄斑変性

## 8) HIV疾患

## 9) 呼吸器疾患

(a) 慢性閉塞性肺疾患 (COPD)

(b) 喘息

## 10) 腎性疾患

(a) 糸球体腎炎

(b) 急性腎不全

【0090】

【特許文献1】

米国特許第5,853,703号明細書, 特許の日付: 1998年12月29日

【特許文献2】

米国特許第5,656,261号明細書

【特許文献3】

米国特許第5,853,703号明細書

【特許文献4】

米国特許第4,758,583号明細書

【特許文献5】

米国特許第5,137,916号明細書

【特許文献6】

米国特許第5,272,176号明細書

【特許文献7】

米国特許第5,853,703号明細書

【非特許文献1】

Brownlee M et al著, Science 1986年, 232:p. 16  
29-1632

【非特許文献2】

Vasan et al著, Nature, 1996年, 382:p. 275-278

【非特許文献3】

Nordbo著, J. Dent. Res., 58, 1979年, p. 1429

【非特許文献4】

Boni R, Burg G著, Schweiz Med Wochenschr, 20  
00年, Suppl 9;130(36):p. 1272-8

【非特許文献5】

Odetti P, Aragno I, et al. 著, Gerontology, 19  
98年, 44(4):p. 187-91

【非特許文献6】

Pugliese PT著, Dermatol. Nurs, 1998年12月, 10(6  
) :p. 401-16; quiz 417-18

【非特許文献7】

Calabress V, Scapagnini G et. al. 著, Drug Ex  
p. Clin. Res., 1999年; 25(6):p. 281-7

【非特許文献8】

Berneburg M, et. al. 著, Photodermatol Photoi  
mmunol. Photomed, 2000年12月:16(6):p. 238-44

【非特許文献9】

Masaki H. et. al., Biochem Biophys. Res. Comm  
un, 1997年1月18日:p. 235

## 【非特許文献10】

Hitoshi Masaki et. al. 著, Biochemica et Biophysica Acta 1428, 1999年, p. 45-56

## 【非特許文献11】

E. J. Harper 著, The 24th Annual WALTHAMR/OSU SYMPOSIUM

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0091】

本発明の第1の目的は、糖尿病及び老化関連血管性合併症の処置のために、そして特に真性糖尿病の合併症及び他の老化関連状態、例えば腎臓疾患、神経損傷、アテローム性動脈硬化症、網膜症、炎症性障害、免疫学的障害、酸化的ストレスを含む血管性及び神経血管性合併症ならびに皮膚科学的及び化粧品学的適応症の処置において有用な新規な種類の5員複素環式環化合物を提供することである。本発明は口腔における非酵索性褐色着色から生ずる歯の変色を後退させる方法にも拡大され、その方法は前生成の進行したグリコシル化架橋を後退させるのに有効な量の投与を含む。

## 【0092】

本発明の第2の目的は、AGE破壊及び阻害活性を示す5員複素環式環化合物の化合物を提供することである。

## 【0093】

本発明の第3の目的は、AGE破壊及び阻害活性を示す5員複素環式環化合物の化合物の製造法を提供することである。

## 【0094】

本発明の第4の目的は、本発明に従う5員複素環式環化合物の新規な種類の化合物及びそれらの製薬学的に許容され得る塩を、適した担体、溶媒、賦形剤、希釈剤及び医薬組成物の調製に通常用いられる他の媒体と組み合わせて有する医薬組成物を提供することである。

## 【0095】

本発明の第5の目的は、本発明の化合物又はそれらの製薬学的に許容され得る塩を単独で、又は抗-糖尿病治療のための薬剤と組み合わせて、必要な投薬量で、製薬学的に許容され得る希釈剤、溶媒、賦形剤、担体又は目的に適してい得る他の媒体との混合物において投与することによる、糖尿病患者の処置の方法を提供することである。

## 【0096】

本発明の第6の目的は、a) ラジカル掃去剤活性、b) AGE破壊剤活性及びc) AGE阻害剤活性を同じ分子中に有する新規な種類の化合物を提供することである。

## 【0097】

本発明の第7の目的は、活性成分としてこれらの化合物を含む化粧品学的組成物を提供することである。

## 【0098】

本発明の第8の目的は、化粧品学的組成物の調製法を提供することである。

## 【0099】

本発明の第9の目的は、本発明の化粧品学的組成物を適用することによる化粧品学的適用のための方法を提供することである。

## 【0100】

本発明の第10の目的は、体細胞からラジカルを掃去するために有用な医薬組成物を提供することである。

## 【0101】

本発明の第11の目的は、哺乳類の体細胞からラジカルを掃去するための方法を提供することである。

## 【0102】

本発明の第12の目的は、哺乳類の体細胞中におけるラジカルの堆積により引き起こされる疾患の処置の方法を提供することである。

【0103】

本発明の第13の目的は、AGEの阻害のための方法ならびにまた哺乳類においてAGEを阻害するための組成物を提供することである。

【0104】

本発明の他の目的は、糖尿病患者の腹膜透析に有用な透析液を提供することである。

【0105】

本発明は、上記の組成物を適用することによる、化粧品学的処置の方法も提供する。本発明はさらに、上記で定義した化合物又はその製薬学的に許容され得る塩を製薬学的に許容され得る担体、希釈剤、賦形剤又は溶媒との混合物において含む、哺乳類の体細胞からラジカルを掃去するのに有用な医薬組成物も提供する。

【0106】

本発明はさらに、上記の医薬組成物を投与することにより哺乳類の体細胞からラジカルを掃去する方法又は該組成物の投与によりラジカルの堆積によって引き起こされる疾患を処置する方法を提供する。

【0107】

本発明はさらに、本発明の化合物の使用によりAGEを阻害するための方法ならびにAGEの阻害のための組成物を提供する。

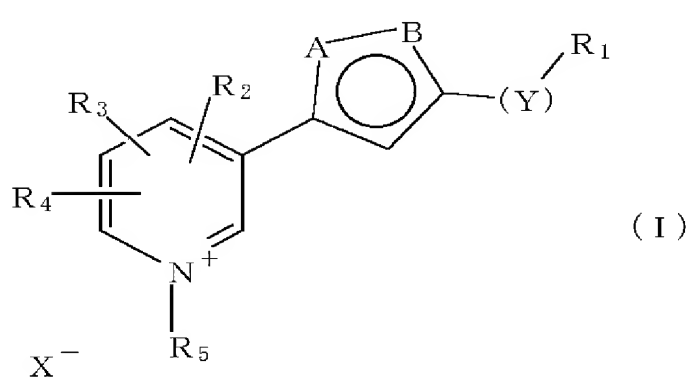
【課題を解決するための手段】

【0108】

本発明は式I

【0109】

【化1】



【0110】

〔式中、

$R_1$  はアルキル又はアリール基であり；

Yは硫黄、酸素、窒素又はアルキルより成る群から選ばれ；

A及びBは独立して窒素、硫黄、酸素又は炭素より成る群から選ばれてヘテロ芳香環系を形成し；

$R_2$ 、 $R_3$  及び $R_4$  は独立してF、Cl、Br、I、 $OR_7$ 、 $NO_2$ 、アルキル、ヘテロアリールを含むアリール、ホルミル、アシル、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $C(O)OR_6$ 、 $NR_6R_7$ 、 $N=C(R_6)(R_7)$ 、 $SR_6$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $SO_2$ アルキル、 $SO_2$ アリールより成る群から選ばれ； $R_2$ 、 $R_3$  及び $R_4$  は場合により一緒になって環系を形成することができ；

$R_5$  は四級化されている場合、独立してアルキル及びアリールより成る群から選ばれ；四級化されていない場合、 $R_5$  はなしであり且つXはなしであり、

$R_6$  は独立してH、アルキル及びヘテロアリールを含むアリールより成る群から選ばれ、但し $R_6$  は同じ化合物中で $R_2$ 、 $R_3$  及び $R_4$  に関して異なることができ；

$R_7$  は独立してH、アルキル及びヘテロアリールを含むアリールより成る群から選ばれ、

それぞれ場合により置換基 $R_6$ と異なることができ、但し $R_7$ は同じ化合物中で $R_2$ 、 $R_3$ 及び $R_4$ に関して異なることができ、

四級化されている場合、Xはハライドイオン、酢酸イオン、過塩素酸イオン、スルホン酸イオン、シュウ酸イオン、クエン酸イオン、トシレートイオン、マレイン酸イオン、メシレートイオン、炭酸イオン、亜硫酸イオン、リン酸水素イオン、ホスホン酸イオン、リン酸イオン、 $BF_4^-$ 及び $PF_6^-$ より成る群から選ばれ、

但し2個のアルキル基が同じ炭素又は窒素上に存在する場合、それらは場合により結合して環状構造を形成することができる]

の新規な種類のAGE破壊剤を提供する。

#### 【0111】

本明細書で用いられる場合、「アルキル」は、炭素-炭素単結合により結合し且つ結合した1~8個の炭素原子を有する場合により置換されていることができる炭化水素基を示す。アルキル炭化水素基は直鎖状、分枝鎖状もしくは環状、飽和もしくは不飽和であることができる。置換基はF、Cl、Br、I、N、S、O及びアリールから選ばれる。好ましくは3個以下の置換基が存在する。

#### 【0112】

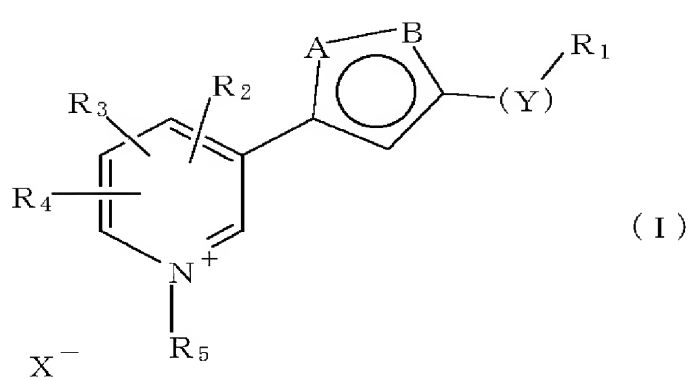
本明細書で用いられる場合、「アリール」は、共役パイ電子系を有し、最高で2個の共役もしくは縮合環系を含有する少なくとも1個の環を有する、場合により置換されていることができる芳香族基を指す。アリールは炭素環式アリール、複素環式アリール及びビアリール基を含み、それらのすべては場合により置換されていることができる。置換基はF、Cl、Br、I、N、S、O及び直鎖状もしくは分枝鎖状 $C_1-C_6$ 炭化水素から選ばれる。

#### 【0113】

好ましい態様において、本発明は式(1)の新規な種類のAGE破壊剤、AGE阻害剤及びラジカル掃去剤ならびにそれらの製薬学的又は化粧品学的に許容され得る塩を提供し、

#### 【0114】

#### 【化2】



#### 【0115】

式中、

$R_1$  は水素であるか、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状( $C_1-C_{12}$ )アルキル、( $C_2-C_{12}$ )アルケニル、( $C_3-C_7$ )シクロアルキル、( $C_5-C_7$ )シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ビスシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロアリール、ヘテロアラールキルから選ばれ、ここで1個もしくはそれより多いヘテロ原子は、存在する場合、独立してO、N又はSから選ばれ且つ場合により置換されていることができ、ここで置換基はハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、オキソ及びオキシムより成る第1の群から、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状( $C_1-C_8$ )アルキル、( $C_3-C_7$ )シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ペルハロアルキル、ペルハロシクロアルキル、アリール、アラールキル、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アラールコキシアルキル、ペルハロアリール、アルキルヘテロシクロアル



キル、ヘテロシクリロアルキル、ペルハロヘテロシクリロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルキルアリール、ペルハロヘテロアリール、アシル、アルコキシアルキル、チオアルキル及び

【0116】

【0117】

C<sub>12</sub>) アルケニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル、ペルハロシクロアルキル、ハロヘテロシクロアルキル、シアノヘテロシクロアルキル、ペルハロヘテロシクロアルキル、(C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ビスシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ペルハロアリール、ペルハロヘテロアリールより成る群から選ばれ、ここで該群の置換基は場合によりR<sub>10</sub>で置換されていることができ；

R<sub>10</sub> はハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、オキソ、ペルハロアルキル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) 又はオキシムから選ばれ；

Xはハライドイオン、酢酸イオン、過塩素酸イオン、スルホン酸イオン、シュウ酸イオン、クエン酸イオン、トシレートイオン、マレイン酸イオン、メシレートイオン、炭酸イオン、亜硫酸イオン、リン酸水素イオン、ホスホン酸イオン、リン酸イオン、BF<sub>4</sub><sup>-</sup> 及び PF<sub>6</sub><sup>-</sup> より成る群から選ばれ、

但し、基／置換基が同じもしくは隣接する炭素もしくは窒素原子上に存在する場合、それらは場合により一緒になって、場合により1個もしくはそれより多い二重結合を含有していることができ且つ場合によりO、N又はSから選ばれる1個もしくはそれより多いヘテロ原子を含有していることができる5もしくは6もしくは7員環を形成することができる。

【0118】

上記で定義した式(1)の化合物は、それらの類似体、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの多形相、それらの製薬学的に許容され得る溶媒和物及びそれらの化粧品学的に許容され得る溶媒和物を含むと理解される。

【0119】

本発明の化合物の製薬学的／化粧品学的に許容され得る塩の制限ではない例にはカルボン酸部分の塩、例えばLi、Na及びK塩のようなアルカリ金属塩；Ca及びMg塩のようなアルカリ土類金属塩；有機塩基、例えばリシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリンなどの塩；アンモニウムもしくは置換アンモニウム塩及びアルミニウム塩が含まれるがこれらに限られず；塩は酸付加塩、例えば硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩、ホウ酸塩、ハロゲン化水素塩、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、パルモエート (palmoates)、メタンスルホン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、アスコルビン酸塩、グリセロリン酸塩、ケトグルタル酸塩などであることができる。

【0120】

以下の新規な化合物は上記で定義した一般式Iの代表的な化合物の例としてのみ示され、本発明を全く制限するものではない。

a) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド (化合物1)；

b) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェニルメチル) オキサゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド (化合物2)；

c) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{1-(2-チエン-2'-イル)-2-オキソエチル}ピリジニウム-4-チオ}メチル-ピラゾール-5-イル] ピリジニウムジブロミド (化合物3)；

d) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{1-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド (化合物4)；

e) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ {3-フェニルメチル

}-1-{2-ピリジル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド(化合物5);

f) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}-1-ピリジル]ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド(化合物6);

g) 1-[2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソエチル]-3-[3{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド(化合物7);

h) 1-{2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル}-3-[3{(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド(化合物8);

i) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド(化合物9);

j) 3,5-ビス-[1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-ピリジニウム-3-イル]-ピラゾールジブロミド(化合物10);

【0121】

k) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド(化合物11);

l) 1-(2-(5'-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド(化合物12);

m) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[1-フェニル,3-[(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル]ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド(化合物13);

n) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド(化合物14);

o) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド(化合物15);

p) 1-(2-(4-ベンジル-1-ペリジニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド(化合物16);

q) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド(化合物17);

r) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル]ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド(化合物18);

s) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド(化合物19);

t) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド(化合物20);

【0122】

u) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド(化合物21);

v) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド(化合物22);

w) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド(化合物23);

x) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド(化合物24);

y) 1-[2-(1-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル]-3-[(3-フェニル

ルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド(化合物25);

z) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ { 3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル } 1-フェニル-ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド(化合物26);

aa) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド(化合物27);

bb) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3 [ (3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド(化合物28);

cc) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド(化合物29);

dd) 1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド(化合物30);

#### 【0123】

ee) ピラゾール 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド(化合物31);

ff) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-(3, 5-ジメチルピラゾール)-1-イル)-5-イル]ピリジニウムクロリド(化合物32);

gg) 1-(2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド(化合物33);

hh) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド(化合物34);

ii) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド(化合物35);

jj) 1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド(化合物36);

kk) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド(化合物37);

ll) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド(化合物38);

mm) 3-[ (3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジン塩酸塩(化合物39);

nn) 3-[ (3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジン塩酸塩(化合物40);

#### 【0124】

oo) 3-[ (3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジン(化合物41);

pp) 3-[ 3-(2-シクロヘキシル-エチル)-ピラゾール-5-イル]ピリジン(化合物42);

qq) 1-(2-ナフチル-2-オキソエチル)-3 [ (3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド(化合物43);

rr) 1-(フェニルメチル)-3 [ (3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド(化合物44);

ss) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3 [ (3-(1-ナフチル

) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド (化合物45) ;  
 tt) 1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[3(チエニル-2-イル-メチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド (化合物46) ;  
 uu) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[3(2-フェニルエチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド (化合物47) ;  
 vv) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[3-(3-フェノキシプロピル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド (化合物48) ;  
 ww) 1-(イソプロピル)-3-[(3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド (化合物49) ;  
 xx) 1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-チオフェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド (化合物50) ;

## 【0125】

yy) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-(N-メチル-インドール-3-イルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド (化合物51) ;  
 zz) 1-(2-ナフチル-2-オキソ-エチル)-3-[(3-メチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムブロミド (化合物52) ;  
 aaa) 1-(2-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル-アミノ-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド (化合物53) ;  
 bbb) 1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニル) ピラゾール-5-イル]-5-ブロモピリジニウムクロリド (化合物54) ;  
 ccc) 1-(2-チエン-2'-イル)-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニル) ピラゾール-5-イル] キノリニウムクロリド (化合物55) 及び  
 ddd) 3-[(3-フェニル) ピラゾール-5-イル] キノリン (化合物56) 。

## 【0126】

上記で定義されている化合物の一般的構造式 (I) に関連する上記の化合物の置換基の化合物様式のリストを下記に表で示す：

## 【0127】

## 【表1-1】

化合物 No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	A	B	Y	X
1	フェニル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2- チエニル	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Br
2	フェニル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2- チエニル	O	N	-CH <sub>2</sub>	-Br
3	構造 (a)	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2- チエニル	NH	N	-CH <sub>2</sub> -S	-Br
4	構造 (b)	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2- チエニル	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Br
5	フェニル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2- チエニル	N-(2- ヒ°リシ°ル)	N	-CH <sub>2</sub>	-Br
6	構造 (b)	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2- チエニル	N-(2- ヒ°リシ°ル)	N	-CH <sub>2</sub>	-Br
7	構造 (b)	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-NH- (シクロフ°ロヒ°ル)	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Cl

## 【0128】

## 【表1-2】

化合物 No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	A	B	Y	X
8	構造 (b)	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-(5- クロ-2-チエニル)	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Br
9	フェニル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-NH- (シクロフ <sup>°</sup> ロピ <sup>°</sup> ル)	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Cl
10	構造 (c)	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2- チエニル	NH	N	なし	-Br
11	フェニル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2- チエニル	N- (フェニル)	N	-CH <sub>2</sub>	-Cl
12	フェニル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-(5- メチル-チエン-2-イル)	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Cl
13	構造 (b)	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2- チエニル	N- (フェニル)	N	-CH <sub>2</sub>	-Cl
14	フェニル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)- フェニル	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Br
15	フェニル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-NH- (シクロフ <sup>°</sup> ロピ <sup>°</sup> ル)	N- (フェニル)	N	-CH <sub>2</sub>	-Cl
16	フェニル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-(4- ヘンシ <sup>°</sup> ル-ピ <sup>°</sup> ヘ <sup>°</sup> リシ <sup>°</sup> ン- 1-イル)	NH	N	-CH <sub>2</sub> -O-	-Cl
17	構造 (b)	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)- フェニル	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Cl
18	構造 (b)	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-(5- メチル-チエン-2-イル)	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Cl
19	フェニル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)- フェニル	N- (フェニル)	N	-CH <sub>2</sub>	-Cl
20	シクロ ヘキシル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-(5- メチル-チエン-2-イル)	NH	N	-CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	-Cl

【0129】

【表1-3】

化 合 物 No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	A	B	Y	X
21	シクロ ヘキシル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-NH- (シクロフﾟロピﾟル)	NH	N	-CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	-Cl
22	シクロ ヘキシル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)- フェニル	NH	N	-CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	-Cl
23	フェニル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-NH- (シクロフﾟロピﾟル)	N-(シクロ ヘキシル)	N	-CH <sub>2</sub>	-Cl
24	フェニル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2- チエニル	NH	N	-CH <sub>2</sub> - O-	-Cl
25	フェニル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-NH- (1-アタマンチル)	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Cl
26	構 造 (b)	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)- フェニル	N- フェニル	N	-CH <sub>2</sub>	-Br
27	構 造 (b)	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-(4- ニトロ-チエン-2-イル)	N-(シクロ ヘキシル)	N	-CH <sub>2</sub>	-Br
28	シクロ ヘキシル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-(4- ニトロ-チエン-2-イル)	NH	N	-CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	-Br
29	フェニル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2- チエニル	N- フェニル	N	-CH <sub>2</sub> - O-	-Cl
30	フェニル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-(4- ニトロ-チエン-2-イル)	N- フェニル	N	-CH <sub>2</sub>	-Br
31	フェニル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-NH- (シクロフﾟロピﾟル)	NH	N	-CH <sub>2</sub> - O-	-Cl

【0130】

【表1-4】

化 合 物 No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	A	B	Y	X
32	構 造 (b)	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-NH- (シクロフ <sup>°</sup> ロピ <sup>°</sup> ル)	N-(シクロ ヘキシル)	N	-CH <sub>2</sub>	-Cl
33	フェニル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-(5- クロロ-チエン-2-イル)	NH	N	-CH <sub>2</sub> - O-	-Br
34	フェニル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)- フェニル	N- フェニル	N	-CH <sub>2</sub> - O-	-Cl
35	構 造 (b)	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2- チエニル	N-(シクロ ヘキシル)	N	-CH <sub>2</sub>	-Cl
36	フェニル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-NH- (シクロフ <sup>°</sup> ロピ <sup>°</sup> ル)	N- フェニル	N	-CH <sub>2</sub> - O-	-Cl
37	シクロ ヘキシル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2- チエニル	N- フェニル	N	-CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	-Cl
38	フェニル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2- チエニル	N-(シクロ ヘキシル)	N	-CH <sub>2</sub> - O-	-Cl
39*	フェニル	H	H	H	な し	NH	N	-CH <sub>2</sub>	な し
40*	フェニル	H	H	H	な し	NH	N	-CH <sub>2</sub> - O-	な し
41	構 造 (b)	H	H	H	な し	NH	N	-CH <sub>2</sub>	な し
42	シクロ ヘキシル	H	H	H	な し	NH	N	-CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	な し

【 0 1 3 1 】

【 表 1 - 5 】

化 合 物 No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	A	B	Y	X
43	フェニル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2- ナフチル	NH	N	-CH <sub>2</sub> - O-	-Br
44	フェニル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -フェニル	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Cl
45	1- ナフチル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2- チエニル	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Cl
46	2- チエニル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2- フェニル	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Cl
47	フェニル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-(5- メチル-チエン-2-イル)	NH	N	-CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	-Cl
48	フェニル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-(5- メチル-チエン-2-イル)	NH	N	-CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -O-	-Cl
49	フェニル	H	H	H	イソフ <sup>o</sup> ロビ <sup>o</sup> ル	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Br
50	フェニル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-(5- メチル-チエン-2-イル)	NH	N	-CH <sub>2</sub> -S	-Cl
51	1-メチル -イント <sup>o</sup> -ル-3- yl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2- チエニル	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Cl
52	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2- ナフチル	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Br

## 【0132】

## 【表1-6】

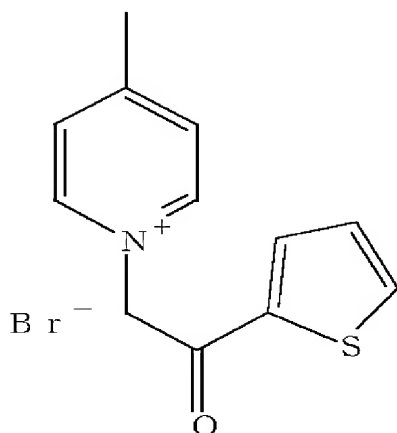
化 合 物 No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	A	B	Y	X
53	フェニル	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-NH- (3,4-エチレンシ <sup>o</sup> オキシ- フェニル)	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Cl
54	フェニル	H	5- Br	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2- チエニル	NH	N	な し	-Cl
55	フェニル	H	5,6位に ベンゼン環 か 縮 合		-CH <sub>2</sub> -C(O)-2- チエニル	NH	N	な し	-Cl
56	フェニル	H	5,6位に ベンゼン環 か 縮 合		な し	NH	N	な し	-Cl

\* 塩酸塩の形態で単離

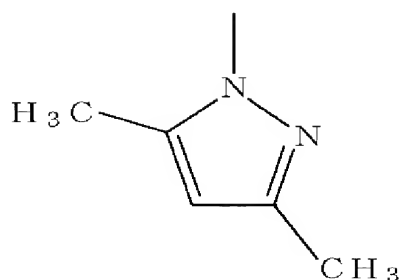
## 【0133】

## 【化3】

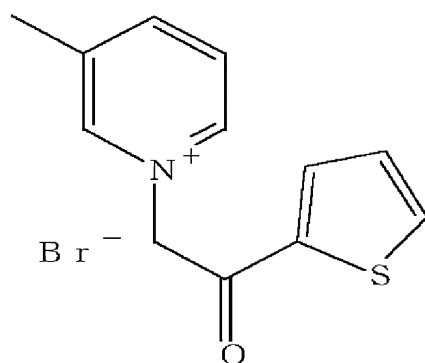




構造 (a)



構造 (b)



構造 (c)

## 【0134】

本発明の態様に従うと、本化合物は糖尿病性合併症ならびに腎臓疾患、神経損傷、アテローム性動脈硬化症、網膜症、炎症性障害、免疫学的障害、酸化的ストレス、皮膚科学的及び化粧品学的適応症及び前生成AGEのより高い量の故に起こる歯の変色を含む老化関連血管性及び神経血管性合併症の処置のために用いられる。本発明で挙げられている化合物を用いてAGE産物を破壊／阻害することにより、前生成AGEの量の増加を制御下に置くことができる。

## 【0135】

一般式Iの本発明の新規な化合物を合成することができる。化合物の製造のための1つの方法は、 $\alpha$ -置換／非置換アセチルピリジンに適した塩基の存在下でアルキル／アリールエステルと反応させることによる。さらに、種々の合成法によりそれを環化することができる。必要なら、適した試薬を用い、メタノール、エタノール、プロパノールなどのようなアルコール性溶媒及びトルエン、キシレン又はDMFのような高沸点溶媒中で6～48時間還流させることにより四級化を行い、所望の化合物を得ることができる。

## 【0136】

本発明の特定の化合物の製造のために用いられ得る置換ピリジン誘導体の例を下記に示す：

1. N, N'-ビス(ニコチニル)ヒドラジン
2. 3-[(2-ピリジル)ヒドラジノカルボニル]ピリジン

3. 3- [ (2-メタンスルホニル) ヒドラジノカルボニル] ピリジン
4. 3- [ (2-ベンゾイルオキシ) エチルアミノカルボニル] ピリジン
5. 3- [ (2-フェニルスルホニル) ヒドラジノカルボニル] ピリジン
6. 3- [ (2-アセトキシ) エチルオキシカルボニル] ピリジン
7. 3- [ (2-ベンゾイルオキシ) エチルオキシカルボニル] ピリジン
8. 3- [ (2-メトキシ) エチルオキシカルボニル] ピリジン
9. 3- [ (2-フェニルアミノカルボニル) ヒドラジノカルボニル] ピリジン
10. 3- [ (2-アセトキシ) エチルアミノカルボニル] ピリジン
11. 3- [ (2- (4-メチルフェニルスルホニルヒドラジノカルボニル) ) ] ピリジン
12. 3- [ (2-ベンゾイル) -ヒドラジノカルボニル] ピリジン
13. 3- [ (2-フェニルメタンスルホニル) ヒドラジノカルボニル] ピリジン
14. 3- [ (2- (3-シクロヘキシルプロパノイル) ヒドラジノカルボニル] ピリジン
15. 3- [ (2-メトキシ) エチルアミノカルボニル] ピリジン
16. 3- [ 1-オキソ-1- (2-メトキシカルボニル) ピリジル] ヒドラジノピリジン。

#### 【0137】

反応において用いられ得る四級化剤の例を下記に示す：

1. 2-ブロモアセチルチオフェン
2. 2-クロロアセチルチオフェン
3. フェナシルブロミド
4. フェナシルクロリド
5. 2, 4-ジクロロフェナシルブロミド
6. N-フェニルクロロアセトアミド
7. N-シクロプロピルクロロアセトアミド
8. エチルブロモアセテート
9. ブロモアセチルフラン
10. N-イソプロピルクロロアセトアミド
11. N-クロロアセチル-2-ピロリジノン
12. クロロ酢酸。

#### 【実施例1】

#### 【0138】

##### (実施例1A)

AGE-破壊活性に関する試験管内スクリーニング

還元糖グルコースをタンパク質ウシ血清アルブミンと一緒にインキュベーションすることにより実験室で研究された試験管内AGE生成は溶液の褐色着色を生じ、蛍光を増加させた。増加したAGE生成を監視するための基準として蛍光を用いた。

#### 【0139】

材料：

ウシ血清アルブミン (画分V) (BSA)

グルコース、分析用

リン酸塩緩衝食塩水 (PBS)

装置：

マイクロプレートELISAリーダー-Spectramax Plus (Molecular Devices, USA)

マイクロプレート洗浄器、(Bio-Tec Instruments, USA)

pHメーター

実験法：Elisa (酵素結合イムノソルベント検定法 (Enzyme Linked Immunosorbent Assay))

## 【0140】

160mg/mlのタンパク質、ウシ血清アルブミン、BSA及び1.6Mのグルコース糖をリン酸塩緩衝食塩水、PBS中に溶解した。アジ化ナトリウムを0.02%の濃度で防腐剤として加えた。0.22 Mフィルターを介して溶液を無菌ろ過し、37℃で16週間熟成のために保存した。16週間後、溶液をPBSに対して透析し、分け(aliquoted)、-20℃で保存した。

## 【0141】

AGE破壊活性を決定するために、10 g/mlの16週間AGE-BSAを種々の濃度の試験化合物と一緒に37℃で24時間インキュベーションし、ELISAによる試験化合物のAGE破壊活性を決定した。

## 【0142】

ELISAは以下の通りに行なわれた：

1. 種々の濃度の16週間AGE-BSAを標準としてマイクロタイタープレート上にコーティングした。各濃度を三重にコーティングする。
2. 試験試料をウェル当たり5ng〜20ngの濃度で三重にマイクロタイタープレート上にコーティングした。
3. プレートを37℃で1時間インキュベーションした。
4. インキュベーションした後、プレートをPBST(0.05%のTween 20を含むPBS)で洗浄した。
5. 37℃においてPBS中の5%スキムミルクを用いる1時間の遮断を行なった。
6. プレートをPBSTで洗浄した。
7. AGE-BSAに対する一次抗体を加え、プレートを37℃で1時間インキュベーションした。
8. プレートをPBSTで洗浄した。
9. 二次抗体、抗ウサギHRPO(ホースーラディッシュペルオキシダーゼ)共役体を加え、プレートを37℃で1時間インキュベーションした。
10. プレートをPBSTで洗浄した。
11. OPD(オルトフェニレンジアミンジヒドロクロリド)及び過酸化水素を用いる発色を行なった。
12. 37℃で15分間インキュベーションした後、マイクロプレートELISAリーダーを用い、(450nmリーディング〜620nmリーディング)におけるOD(光学濃度)を測定した。

## 【0143】

次式により化合物の破壊剤活性を決定した：

$$\% \text{破壊剤活性} = \frac{\text{OD}_{450-620} \text{標準} - \text{OD}_{450-620} \text{試験}}{\text{OD}_{450-620} \text{標準}} \times 100$$

$\text{OD}_{450-620} \text{標準}$  = 試験化合物なしで37℃において24時間インキュベーションした後の20ngのAGE-BSAの吸光度

$\text{OD}_{450-620} \text{試験}$  = 必要な濃度の試験化合物と一緒に37℃において24時間インキュベーションした後の20ngのAGE-BSAの吸光度。

## 【0144】

(実施例1B)

ゲル浸透クロマトグラフィーに基づく方法

ゲル浸透クロマトグラフィーに基づく方法を用いて化合物のAGE破壊活性を決定した。

## 【0145】

原理：

ゲル浸透クロマトグラフィー(GPC)による分離は試料中のタンパク質の寸法、さらに

正確には流体力学的体積における差に依存する。比較的大きな分子はカラム粒子の細孔に入らず、カラムの空隙率 ( $V_0$ ) において溶離する。カラム粒子の細孔は比較的小さい分子にとって、それらの寸法に依存して区別的に入り得る。カラムのこの体積は ( $V_i$ ) と呼ばれる。合計の入り得る体積 ( $V_t$ ) は粒子の外部の体積 ( $V_0$ ) と粒子の内部の入り得る体積 ( $V_i$ ) の合計である：

$$V_t = V_0 + V_i$$

#### 【0146】

従って、典型的なゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) 実験では、高分子量分子がより短い保持時間で溶離するが、より低分子量の分子はより長い時間保持される。定量の目的のためには、それぞれの分子に関する曲線の下面積を記録する。本発明の分子の試験管内スクリーニングにおいて、同じ原理が適用された。ウシ血清アルブミン (BSA) をグルコースと一緒に16週間インキュベーションすることにより、高度に架橋した進行したグリコシル化最終産物 (AGE) を試験管内で調製した。BSAとAGE-BSAの分子量はGPCカラム上で有意に異なり、従って2つの間には非常に優れた分離度が存在する。標準AGE-BSA (AGE破壊剤の不在下でインキュベーション) の面積と比較される時の、AGE破壊剤の存在下でインキュベーションされたAGE-BSAの面積の減少は、薬剤のAGE破壊剤活性の見積もり値を与える。分子の非-特異的活性を調べるために、類似の実験をBSAを用いても繰り返した。

#### 【0147】

方法論：

既知の濃度の16-週間AGE-BSAをあらかじめ決められた濃度の薬剤と一緒に、及びそれなしで、37℃において24時間、清浄な透明ガラス試験管中でインキュベーションした。薬剤なしの溶液は標準として働き、薬剤を含有する溶液を試験試料として処理した。

#### 【0148】

等しい体積の標準AGE-BSA調製物及び薬剤で処理されたAGE-BSAの溶液について、ゲル浸透クロマトグラフィーを行なった。2つのクロマトグラムを平均面積を計算した。

#### 【0149】

標準及び処理AGE-BSA試料のクロマトグラムにおいて2つの主なピークが観察された：

ピーク I = 高分子量ピーク

ピーク II = 低分子量ピーク

ピーク I + ピーク II = 合計AGE-BSA

#### 【0150】

計算：

(処理試料におけるピーク I の平均面積)

ピーク I における%破壊 =  $100 - \frac{\text{ピーク I における%破壊}}{\text{ピーク I における%破壊}} \times 100$ 

(標準試料におけるピーク I の平均面積)

(処理試料におけるピーク I I の平均面積)

ピーク I I における%破壊 =  $100 - \frac{\text{ピーク I I における%破壊}}{\text{ピーク I I における%破壊}} \times 100$ 

(標準試料におけるピーク I I の平均面積)

合計%破壊 =

(処理試料におけるピーク I + ピーク I I の平均面積)

 $100 - \frac{\text{ピーク I + ピーク I I における%破壊}}{\text{ピーク I + ピーク I I における%破壊}} \times 100$ 

(標準試料におけるピーク I + ピーク I I の平均面積)

【0151】

代表的な化合物を用いて%AGE破壊活性を計算し、結果を下記に示す表2に記録した：

【0152】

【表2】

サンプル (化合物No.)	濃 度 (mM)	%破壊
化合物 7	1.0	51.72
化合物 8	5	85.31
化合物 1 1	5.0	76.84
化合物 1 2	10	89.23
化合物 1 3	10	81.05
化合物 1 4	10	58.14
化合物 1 5	10	80.03
化合物 1 6	10	95.51
化合物 1 7	10	52.27
化合物 1 8	5.0	52.97
化合物 1 9	10	91.22
化合物 2 1	10	93.43
化合物 2 2	10	100.00
化合物 2 3	10	53.29
化合物 2 4	10	97.72
化合物 2 5	5	98.59
化合物 2 6	10	42.37
化合物 2 7	10	86.98
化合物 3 1	10	45.72
化合物 3 4	10	100.0
化合物 3 5	10	66.66
化合物 3 7	10	85.45
化合物 4 0	10	66.06

## 【0153】

かくして化合物7、8、11～19、21～25、27、34、35、37及び40は非常に優れたAGE破壊活性を示し、その中で化合物8、11～13、15、16、19、21、22、24、25、27、34及び37の力価は有意に高度のものである。

## 【0154】

## 化合物のAGE阻害活性

さらに、今回発見された阻害作用によりAGE生成の開始を妨げる本発明の化合物の能力を見ると、AGEにより引き起こされる病理学的状態の発現を予防するか、又は減少させることができるはずである。AGE破壊剤として及びまたAGE阻害剤としての化合物の二重の活性は、それらを老化に関連する疾患及び糖尿病性合併症、腎臓疾患、神経損傷、

網膜症、ニューロパシー、内皮機能不全、アテローム性動脈硬化症、細小血管症、歯の褐色着色のような口腔内で起こる褐色着色、アルツハイマー、動脈コンプライアンス (artirial compliance) 及び伸展性、再狭窄、腹膜透析における異常な組織妨害、勃起機能不全及び細胞へのAGEの負荷が非常に決定的である他の機能不全のためにさらにもっと有用なものとする。実際に、(a) AGE破壊剤、(b) AGE阻害剤、(c) ラジカル掃去剤の化合物の三重の作用を、いくつかの病理学的状態の後退又は予防ならびに老化の化粧品学的側面の後退及び予防のために有効に用いることができる。

## 【0155】

(実施例1C)

AGE阻害活性に関する試験

以下の方法を用い、試験化合物の阻害効果を決定した。

## 【0156】

以下の方法を用い、試験管内におけるMaillard反応への試験化合物の阻害効果を決定した。米国特許第5, 514, 676号明細書及び欧州特許第0 339 496 A 2号明細書からこの方法を採用する。

## 【0157】

ウシ血清アルブミン (BSA)、リボース及び試験化合物の溶液を、それぞれ10mg/ml 及び500mMのBSA及びリボースの最終的濃度を有するように、リン酸塩緩衝食塩水 (PBS、pH7.4) 中で調製した。無菌条件において化合物の添加を行なった。微生物成長を妨げるためにアジ化ナトリウム (0.02%) もこの溶液中に加えた。BSA、リボース及びアジ化ナトリウムを同じ濃度で、ならびに上記の緩衝液を含有するが、試験化合物を含有しない別の管も正の標準としてインキュベーションした。37℃で7日間インキュベーションした後、各管から40個のマイクロタイター試料を取り出し、1mg/ml におけるBSAの最終的濃度を得るようにPBSで希釈した。f-MAX蛍光計 (Molecular Device, USA) を用い、355nmの励起極大及び460nmの発光極大においてすべての試料の蛍光を測定した。蛍光への試験化合物の効果を調べるために、新しく調製された化合物溶液を前にインキュベーションされた正の標準 (すなわちBSA+リボース) と混合し、試験試料の濃度と同じすべての成分の濃度を得た。

## 【0158】

試験化合物のパーセント阻害を以下の通りに測定した：

$$\% \text{阻害} = \frac{F4 - F3}{F4} \times 100$$

ここでF3=BSA+リボース+化合物の蛍光

F4はインキュベーションされた (BSA+リボース) +新しく加えられた試験化合物の蛍光である。

## 【0159】

一般式 (I) の代表的な化合物をAGE阻害剤としての活性に関して調べ、結果を下記に示す表3に記録する：

## 【0160】

【表3】

化合物No.	濃 度	%阻害 ( 7 日 )
化合物 6	10mM	66
化合物10	2. 5mM	75
化合物11	1. 25mM	32. 9
化合物13	10mM	57
化合物17	2. 5mM	57. 43
化合物18	5mM	79
化合物19	5mM	64. 23
化合物22	2. 5mM	51
化合物24	5mM	82. 5
化合物26	5mM	61. 45
化合物29	5mM	55. 22
化合物34	5mM	60
化合物35	10mM	73. 8

## 【 0 1 6 1 】

## AGE破壊剤：

表2に示されている通り、本発明の化合物はAGEを破壊するために有用である。従って本発明の化合物をAGEの堆積により引き起こされる糖尿病性合併症及び老化一関連疾患の処置における薬剤として用いることができる。また、これらの化合物はAGEの破壊により、AGEの堆積を妨げることができ、それらをAGEの堆積により引き起こされる糖尿病及び老化関連合併症のような疾患状態の悪化を抑制し、且つ減少させるための薬剤として用いることができる。

## 【 0 1 6 2 】

いずれかの与えられる組織におけるAGEの負荷量の増加はおそらく病理学的状態を生じ、その後種々の機構により種々の疾患状態に導き得る。かくしてAGEの組織負荷量を減少させ、本発明の化合物はこれらの状態を後退させることができ、限界の量までのAGE堆積を予防することは、最初の場所で該状態が起こるのを妨げることができる。事実、慢性糖尿病及び老齢においては、何年かをかけてAGEが徐々に堆積する（Yong Ming Li et al. , 1996 ; Brownlee, 1995）。AGEの組織負荷量が時間をかけて増加するとともに、そのような哺乳類に伴う合併症が起こる。新しく診断される患者において、十分に初期にAGE破壊剤又は阻害剤化合物を投与することにより、時間を経たAGEの組織負荷量の増加を妨げることができるはずである。この方法はこれらの患者における上記で挙げた合併症の発現を予防するか、及び／又は遅らせるであろう。

## 【 0 1 6 3 】

## AGE阻害剤：

表3に示される通り、本発明の化合物はAGEの阻害にも有用である。

## 【 0 1 6 4 】

かくしてAGEの堆積により引き起こされる糖尿病性合併症及び老化一関連疾患の処置における薬剤として用いることができ、それはこれらの化合物がAGEの生成を妨げること



ができるからである。さらに、該化合物はAGEの生成を妨げることによりAGEの堆積を妨げることができ、それらをAGEの堆積により引き起こされる糖尿病及び老化関連合併症のような疾患の予防のための薬剤として用いることができる。

#### 【0165】

従って、AGEの生成の故に起こる下記に挙げる状態を2つの理由で：第1にそれらのAGE破壊活性の故及び第2にそれらのAGE阻害活性の故に、一般式(I)の化合物により予防もしくは処置することができる。事実、両生物学的活性は以下の疾患状態の抑制に寄与する：

1. 血管性及び神経－血管性合併症
2. 腎臓病学的障害、
3. 神経学的障害、
4. アテローム性動脈硬化症、
5. 網膜性障害、
6. 皮膚科学的障害、
7. 口腔の非－酵素性褐色着色、
8. 内皮又は他の臓器機能不全、
9. 成長障害、
10. 炎症性障害、
11. 免疫学的障害、
12. 酸化的ストレス、
13. 老化及び糖尿病性合併症、
14. アルツハイマー病、
15. 再狭窄、腹膜透析における異常な組織妨害、
16. 腹膜透析における異常な組織妨害、及び
17. 勃起機能不全。

#### 【0166】

(実施例1D)

ラジカル掃去活性：

この方法は、標準的量の標準又はラジカル掃去剤酸化防止剤と比較して、ラジカル掃去性物質がABTS・<sup>+</sup>、すなわち2，2－アジノービス－（3－エチルベンゾチアゾリン－6－スルホネート）ラジカルカチオンを掃去する相対的能力を測定する。ABTSをペルオキシダーゼ（メトミオグロビン）及び過酸化水素と一緒にインキュベーションするとラジカルカチオンABTS・<sup>+</sup>を生成する。この種は青－緑色であり、730nmにおいて検出され得る。加えられる試料中の酸化防止剤又はラジカル掃去剤は、それらの濃度に比例する程度まで色を抑制する。

#### 【0167】

案：

緩衝溶液の調製：

- a. リン酸塩クエン酸塩緩衝液（pH5.0）：48.5mlの0.1Mクエン酸及び100mlを作るのに十分な0.2Mリン酸水素二ナトリウム。
- b. リン酸塩緩衝食塩水（PBS）：40.0gのNaCl、1.0gのKCl、1.0gのKH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>及び3.05gのNa<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>を1リットルのミリQ水（milli-Q water）中に溶解する。200mlの上記の溶液をミリQ水を用いて1リットルに希釈する（pH7.4～7.6）。

ABTS倍液の調製（2mM）：

1個の錠剤（10mg）をリン酸塩クエン酸塩緩衝液（pH5.0）に溶解し、2mM溶液を得た。

#### 【0168】

ホースラディッシュペルオキシダーゼ実用溶液（working solution）の調製：

0.1 mgを10 mlのリン酸塩緩衝食塩水中に溶解し、この溶液の1 mlをPBSで100 mlに希釈した。

【0169】

過酸化水素(1.08 mM)溶液の調製:

12  $\mu$ lの過酸化水素(30%w/v)をPBSで100 mlに希釈した。

【0170】

薬剤溶液の調製:

0.1 mMの薬剤の倍液を調製し、それをPBS中で系列的に希釈し、0.05 mM、0.025 mM及び0.0125 mM溶液を得た。

【0171】

ABTSラジカル倍液の調製:

2 mlのABTS倍液に1 mlのホースラディッシュペルオキシダーゼ実用溶液を加えた。

【0172】

上記の溶液に2 mlの過酸化水素溶液を加えたらすぐにABTSラジカルの青-緑色が現れた。この溶液を30℃で30分間インキュベーションし、確実に完全に反応させた。PBSを用いて体積を10 mlに補足した。

【0173】

標準溶液の調製:

900  $\mu$ lのABTSラジカル倍液をエッペンドルフ管に加えた。それに100  $\mu$ lのPBS溶液を加えた。

【0174】

試験溶液の調製:

900  $\mu$ lのABTSラジカル倍液を種々のエッペンドルフ管に加えた。それに種々の濃度の薬剤溶液の100  $\mu$ lを加えた。

【0175】

吸光度(O.D.)の測定:

標準及び試験試料の吸光度をすぐに730 nmにおいて、PBSをブランクとして用いて記録した。

【0176】

計算:

式:

$\%酸化防止活性 = 100 - [試験試料のO.D. / 標準のO.D. \times 100]$

に従ってパーセント酸化防止活性を計算した。

【0177】

結果を下記の表4において表で示す。

【0178】

【表4】

化合物No.	ABTSに関する相対的な フリーラジカル掃去活性 (%)			
	12.5 $\mu$ M	25.0 $\mu$ M	50.0 $\mu$ M	100.0 $\mu$ M
化合物 6	21.99	40.56	61.68	81.04
化合物 8	22.22	38.18	67.14	99.71
化合物10	41.01	72.97	85.75	87.04
化合物11	26.78	45.74	70.61	86.46
化合物12	22.34	40.97	71.47	84.62
化合物13	23.58	41.78	64.01	82.54
化合物17	28.34	54.43	83.56	94.81
化合物18	28.65	53.8	84.41	95.32
化合物19	8.37	19.42	37.62	55.18
化合物20	6.15	9.06	34.31	57.75
化合物22	22.52	29.52	30.31	31.40
化合物24	43.66	74.64	83.24	90.12
化合物26	21.18	34.22	41.66	75.27
化合物27	16.16	27.12	39.05	51.04
化合物29	31.82	46.84	58.84	55.22
化合物34	13.2	19.08	26.39	29.40
化合物35	28.27	39.78	58.34	74.36
化合物37	21.79	37.92	41.95	39.46
化合物38	27.70	44.78	61.98	66.92

## 【0179】

かくして上記で定義されている一般式 (I) の化合物は、AGEの阻害及びAGE破壊剤活性と別に、ラジカルを掃去できることが見出された。

## 【0180】

ラジカル掃去活性についての試験結果の議論：

## (i) 化粧品学的用途用

本発明の化合物のAGE破壊及びラジカル掃去活性と別に、AGEを阻害するそれらの可能性は、それらを上記で議論したような種々の化粧品学的用途のために理想的なものとする。

## 【0181】

かくして本発明の化合物は、タンパク質中で形成されるAGE架橋を破壊する能力を示した。化合物は、タンパク質、核酸などに不可逆的な損傷を引き起こし得るラジカルをクエンチングする能力も示した。進行したグリケーション最終産物の生成（コラーゲンのような皮膚の支持タンパク質及びケラチンのような毛髪タンパク質における）を後退させる能

力は、ラジカルクエンチングと一緒にあって、化粧品学的用途における有意な関連性を伴い、その用途においてそれらを有用なものとする。

【0182】

本発明の化合物は、1つより多い決定的な段階において皮膚の合併症を阻止することにより、皮膚の美観を向上させる。それは、皮膚の支持タンパク質において形成される、前生成の進行したグリケーション最終産物（AGE）を破壊し、内因的な老化を遅らせる（C. Jeanmaire et. al., British Journal of Dermatology 2001:145:10~18）。本発明の化合物は、UV露出、汚染物などにより皮膚において生成するラジカルもクエンチングし、それにより外因的もしくは光老化を妨げる。ラジカルクエンチングは、タンパク質及び核酸に引き起こされる不可逆的な損傷も妨げるであろう。さらに、ラジカルクエンチングのおかげで、これらの化合物は前生成AGE'sにより生成するラジカルの負荷量を減少させるであろう。酸化ストレスの減少は今度はAmadori産物生成に含まれる反応性中間体の生成を減少させるであろう。

【0183】

タンパク質のグリケーションは皮膚のレベルで周知の普遍的な現象である。しかしながらこの現象は爪又は毛髪のような他の関連する部分においても、特にセラチンにおいても起こり得る（欧州特許第1068864 A1号明細書及び欧州特許第1110539A1号明細書）。

【0184】

皮膚タンパク質、特にコラーゲンのグリケーションは不利な化粧品学的影響、例えば皮膚を損なう結果を生じ、同じ結果が皮膚に関連する部分、例えば爪及び／又は毛髪ならびにすべてのタンパク質系中のタンパク質のグリケーションの結果として予測され得る。

【0185】

本発明はタンパク質の架橋を破壊する能力を有する分子を開示する。さらにこれらの分子はラジカル掃去（酸化防止）活性を有し、かくして上記で議論したようなそれらの化粧品学的用途の他に、酸化ストレスが病因において重大な役割を果たすいくつかの疾患状態において有用であることが示された。

【0186】

かくして本発明の化合物は以下の用途の少なくとも1つのために有効である；

- a) しわの後退及び予防、
- b) 細かいしわの後退及び予防、
- c) 表皮成長の促進、
- d) 皮膚の光保護、
- e) 皮膚の変色の後退及び予防、
- f) しみの後退及び予防、
- g) 乾燥点のコンディショニング及び予防、
- h) ストレッチマークの後退及び予防、
- i) 傷の後退及び予防、
- j) スキンケア及びコンディショニング、
- k) 老人性乾皮症の後退及び予防、
- l) 日焼けのコンディショニング及び予防、
- m) コラーゲンの喪失の予防及び後退、
- n) 皮膚のきめの改善、
- o) 皮膚のはりの改善、
- p) 皮膚の厚さの増強、
- q) 毛穴の縮小、
- r) 皮膚の艶の回復、
- s) 疲労の兆候の最小化、
- t) ニキビの減少、

u) 毛細血管拡張症の処置及び

v) 毛髪及び爪の美観の改善。

i) 非化粧品学的用途用

【0187】

一般式 ( I ) の化合物の、それらのAGE-破壊/AGE阻害及びラジカル掃去活性に基づく化粧品学的用途のための使用と別に、これらの化合物の后者の活性を、状態の有効な処置のための酸化ストレスの抑制に用いることができる。

【0188】

上記の表に挙げた試験化合物は試験管内ラジカル掃去(酸化防止)活性を示す。ラジカル反応性酸化的種(ROS)の過剰な生産は酸化ストレスを生ずる。従ってこれらの分子は、ROSを捕獲するそれらの能力により、酸化ストレスの減少において非常に有効であろう。酸化防止剤(ラジカル掃去剤)は:

1) 神経変性障害

(a) アルツハイマー病

(b) パーキンソン病

(c) ハンティングトン病

(d) 運動ニューロン疾患

(e) プリオン病

2) 糖尿病及び糖尿病性血管性合併症

3) 腸疾患

(a) 腸虚血

(b) 放射線腸炎

(c) 炎症性腸疾患

(d) 胃及び結腸直腸ガン

4) 肝臓疾患

(a) アルコール性肝臓疾患

(b) 慢性C型肝炎

5) ガン

(a) 肺ガン

(b) 結腸直腸ガン

(c) 頸ガン

(d) 乳ガン

(e) 悪性黒色腫。

6) 心臓病

(a) アテローム性動脈硬化症

(b) 心筋梗塞

(c) 虚血性発作

(d) 内皮機能不全

7) 眼性障害

(a) 白内障形成

(b) 黄斑変性

8) HIV疾患

9) 呼吸器疾患

(a) 慢性閉塞性肺疾患(COPD)

(b) 喘息

10) 腎性疾患

(a) 糸球体腎炎

(b) 急性腎不全

より成る群から選ばれる酸化ストレスと結びついた種々の疾患の処置において有効であることが報告されている。

## 【0189】

本発明の化合物の製造

本発明の化合物の製造のための、制限ではない1つの可能な方法を下記に示す：

以下の段階に従って、本発明の化合物を製造することができる。

段階-1：1, 3ジケト化合物の形成

段階-2：環化反応

段階-3：四級化反応。

## 【0190】

以下の実施例は、上記の表1に挙げられている本発明に従う特定の化合物の製造法を示す。

## 【0191】

段階-1：1, 3-ジケト化合物の形成

方法1

非置換／置換アセチルピリジンに適した塩基中でアルキル／アリールエステルと反応させることにより、1, 3-ジケト化合物を製造することができる。

## 【0192】

4-(3, 5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-1-ピリジン-3-イル-ブタン-1, 3-ジオン

乾燥THF、すなわちテトラヒドロフラン(150ml)中のカリウム第3級ブトキシド(16.5グラム、0.147モル)の懸濁液に、THF(100ml)中で希釈された3-アセチルピリジン(18グラム、0.148モル)及びエチル-3, 5-ジメチルピラゾリルアセテートの混合物を5〜10℃において窒素雰囲気下で加えた。次いで反応混合物を室温(30℃)で6時間攪拌した。次いで反応混合物を氷冷水中に注ぎ、酢酸を用いてpHを〜4.0に調節し、酢酸エチルで抽出した(4×250ml)。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、最後に有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。酢酸エチルを真空下に50℃で濃縮し、粗生成物を得た。ジエチルエーテル中でスバチュラを用いるさらなる磨砕(tiluration)は固体生成物を与える。分離する固体を濾過し、乾燥して必要な生成物を得た。

## 【0193】

収量：12.0gm

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ: 8.95 (1H, s), 8.75-8.73 (1H, d), 8.11-8.08 (1H, m), 7.42-7.39 (1H, m), 5.95 (1H, s), 5.78 (1H, s), 4.89 (2H, s), 2.28 (3H, s), 2.19 (3H, s).

質量分析 (m/z): 258, 259

IR (KBr cm<sup>-1</sup>): 2924, 1621, 1557, 1455

## 【0194】

方法2

あるいはまた、非置換／置換アリールエステルに適した塩基中で非置換／置換アリールメチルケトンと反応させることにより、1, 3ジケト化合物を製造することができる。

1-フェニル-3-キノリン-3-イル-プロパン-1, 3-ジオンの製造

## 【0195】

エチル-3-キノリネート(0.50グラム、0.0025モル)及びアセトフェノン(0.30グラム、0.0025モル)の溶液をTHF(5.0ml)中のカリウム第3級ブトキシドの氷-冷懸濁液に加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、希酢酸(10%)を用いて酸性化した。得られる固体を濾過し、空気乾燥し、沸騰酢酸エチルから再結晶し、所望の生成物を淡黄色の固体として得た。

## 【0196】

収量：0.20gm.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ: 9.58 (1H, s), 9.23 (1H, s), 8.25 8.13 (4H, m), 7.94 (1H, t), 7.77 7.62 (5H, m)

質量分析 ( $m/z$ ): 272

【0197】

段階-2: 環化反応

3-[3-{(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イルメチル)-1-フェニル}ピラゾール-5-イル]ピリジン

メタノール(30ml)中の4-(3, 5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-1-ピリジン-3-イル-ブタン-1, 3-ジオン(0.8グラム、0.003モル)の攪拌冷溶液に、メタノール(10ml)中のフェニルヒドラジン(0.6グラム、0.005モル)をゆっくり加えた。反応混合物を室温(30℃)で3時間攪拌し、これを減圧下で濃縮し、油性の粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラム上で、溶離剤として酢酸エチル:ヘキサン(1:1)を用いて精製し、必要な生成物を黄色の固体として得た。

【0198】

収量: 0.6gm.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 8.52-8.50 (1H,d), 8.42 (1H,s), 7.59-7.56 (1H,m), 7.45-7.34 (4H,m), 7.28-7.26 (2H,m), 6.57 (1H,s), 5.83 (1H,s), 5.23 (2H,s), 2.31 (3H,s), 2.09 (3H,s).

質量分析 ( $m/z$ ): 330, 331, 332

【0199】

3-[3-(3, 5-ジメチル-ピラゾール-1-イル-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジン

メタノール(70ml)中の4-(3, 5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-1-ピリジン-3-イル-ブタン-1, 3-ジオン(2.5グラム、0.0097モル)の攪拌冷溶液に、ヒドラジン水和物(3.0ml、0.06モル)をゆっくり加えた。反応混合物を室温(30℃)で3時間攪拌し、減圧下で濃縮し、油性の材料を得た。冷却された水を加え、反応混合物をスパチュラで引っ掻き、固体を得た。分離する固体を濾過し、メタノールを用いて再結晶し、所望の生成物を得た。

【0200】

収量: 1.35gm.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 8.98-8.95 (1H,d), 8.50-8.48 (1H,d), 8.11 (1H,s), 7.45-7.40 (1H,d), 6.66-6.61 (1H,d), 5.81 (1H,s), 5.21-5.14 (2H,d), 2.28 (3H,s), 2.07 (3H,s).

質量分析 ( $m/z$ ): 254, 255

【0201】

3-[3-{(3, 5-ジメチル-ピラゾール-1-イルメチル)-1-シクロヘキシル}ピラゾール-5-イル]ピリジン

トリフルオロ酢酸(22.2グラム、0.20モル)の冷溶液に1-( $\alpha$ -ブトキシカルボニル)シクロヘキシルヒドラジン(5.0グラム、0.0236モル)を加え、室温(30℃)で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、油性の粗生成物を得た。粗生成物に水(10ml)を加え、重炭酸ナトリウムの飽和溶液を用いて中和した。中和された溶液を酢酸エチルで抽出した(3x75ml)。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空下で濃縮して油性の粗生成物(2.50グラム)を得た。

【0202】

さらにメタノール(10ml)中に溶解された油性の生成物(2.50グラム、0.022モル)をメタノール(20ml)中の4-(3, 5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-1-ピリジン-3-イル-ブタン-1, 3-ジオン(2.0グラム、0.0078モル)の溶液にゆっくり加えた。反応混合物を室温(30℃)で7時間攪拌し、その後減圧下で濃縮して褐色の油性生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー上でヘキサン中の25%酢酸エチルを溶離剤として用い、粗生成物の精製を行い、必要な生成物を白色の固体として得た。

【0203】

収量： 0.96gm.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$  : 8.65-8.63 (1H, m), 7.85-7.82 (1H, m), 7.54-7.51 (1H, m), 6.15 (1H, s), 5.8 (1H, s), 5.13 (2H, s), 3.98 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.07 (3H, s), 1.91-1.85 (4H, m), 1.78-1.75 (2H, m), 1.62-1.559 (1H, m), 1.27-1.16 (3H, m)

質量分析 ( $m/z$ ): 336, 337, 338

#### 【 0 2 0 4 】

3-[3-(フェニルメチル)-イソオキサゾール-5-イル]-ピリジンの合成

フェニルニコチノイルアセトン 0.500g (0.0021モル)、イソプロピルアルコール (5ml) 及びヒドロキシルアミン遊離塩基の混合物 (7ml のメタノール中) を室温で3日間 (72時間) 攪拌した。反応混合物を濃縮乾固し、カラムクロマトグラフィーにより酢酸エチル及びヘキサン (3:1) を用いて精製した。精製された化合物 (オキシム) を IPA (10ml) 中に溶解し、それに 2N HCl (4滴) を加えた。反応混合物を8時間還流させた。最後に反応混合物を濃縮乾固し、所望の化合物を淡黄色の固体として得た。

#### 【 0 2 0 5 】

収量： 0.216gm.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$  : 9.01 (1H, s), 8.69 (1H, d), 8.20 (1H, d), 7.56 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 5H), 6.46 (1H, s), 4.11 (2H, s)

質量分析 ( $m/z$ ): 237 ( $M^+ + 1$ )

#### 【 0 2 0 6 】

段階-3: 四級化反応

必要なら、アルコール性溶媒及び/又は高沸点溶媒中で四級化試薬を用い、還流下に6~48時間、置換ピリジンの四級化を行い、所望の化合物を得ることができる。

#### 【実施例2】

#### 【 0 2 0 7 】

1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{1-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド (化合物4)

IPA (35ml) 中の3-[3-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジン (0.5グラム、0.002モル) の懸濁液に、 $\alpha$ -ブromo 2-アセチルチオフェン (0.46グラム、0.0026モル) を加えた。反応混合物を6時間還流させた。さらに室温 (30℃) に冷却した。分離する固体を濾過し、メタノール及び酢酸エチル混合物を用いて再結晶し、必要な化合物を白色の固体として得た。

#### 【 0 2 0 8 】

収量： 0.51gm.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$  : 13.66 (1H, s), 9.49 (1H, s), 9.03-9.01 (1H, d), 8.89-8.88 (1H, d), 8.26-8.21 (3H, m), 7.43-7.41 (1H, t), 6.77 (1H, s), 6.39 (2H, s), 5.84 (1H, s), 5.27 (2H, s), 2.27 (3H, s), 2.08 (3H, s),

質量分析 ( $m/z$ ): 378, 379, 380

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1676, 1638, 1591

#### 【 0 2 0 9 】

下記の実施例3~57で示す、それらの物理化学的データにより同定される本発明の化合物を上記の合成法に従って製造した。

#### 【実施例3】

#### 【 0 2 1 0 】

1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド。

(化合物1)

#### 【 0 2 1 1 】



収率： 51 %

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1656, 1637, 1572

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 13.44 (1H, s), 9.46 (1H, s), 8.98 (1H, d), 8.86 (1H, d), 8.24 (3H, m), 7.41 (1H, t), 7.34-7.30 (5H, m), 6.69 (1H, s), 6.38 (2H, s), 4.06 (2H, s)

質量分析 ( $m/z$ ): 360, 361, 362, 363

【実施例4】

【0212】

1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(5-フェニルメチル)オキサゾール-3-イル]ピリジニウムブロミド

(化合物2)

【0213】

収率： 36%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1747, 1671, 1456

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 9.65 (1H, s), 9.12 9.08 (2H, m) 8.39 (1H, t) 8.26 8.23 (2H, m), 7.42 (1H, m) 7.38 0 7.33 (5H, m), 7.23 (1H, s) 6.40 (2H, s), 4.15 (2H, s)

質量分析 ( $m/z$ ): 361, 362, 363

【実施例5】

【0214】

1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3-{1-(2-チエン-2'-イル)-2-オキソエチルピリジニウム-4-チオ}メチル-ピラゾール-5-イル]ピリジニウムジブロミド。

(化合物3)

【0215】

収率： 71%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1666, 1500, 1451

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 13.81 (1H, s), 9.54 (1H, s), 9.03-9.01 (1H, d), 8.93-8.91 (1H, d), 8.71-8.69 (2H, d), 8.30-8.13 (7H, m), 7.44-7.39 (2H, m), 7.09 (1H, s), 6.42 (2H, s), 6.21 (2H, s), 4.84 (2H, s)

質量分析 ( $m/z$ ): 517, 518, 519, 520

【実施例6】

【0216】

1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[{3-フェニルメチル}-1-{2-ピリジル}-ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド。

(化合物5)

【0217】

収率： 22%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1671, 1585, 1550

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 9.24 (1H, s), 8.96-8.95 (1H, d), 8.24-8.21 (2H, m), 8.19-8.18 (1H, d), 8.15-8.14 (1H, d), 8.07-8.02 (1H, m), 7.97-7.95 (1H, d), 7.41-7.31 (6H, m), 7.25-7.22 (1H, m), 6.76 (1H, s), 6.32 (2H, s), 4.08 (2H, s)

質量分析 ( $m/z$ ): 437, 438, 440

【実施例7】

【0218】

1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[3{(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル-1-(2-ピリジル)}ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド。

(化合物6)

【0219】

収率： 31%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3418, 3069, 2929, 1670, 1507, 1470

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 9.25 (1H, s), 8.97-8.95 (1H, d), 8.61-8.59 (1H, d), 8.24-8.16 (4H, m), 8.09-8.05 (1H, m), 7.94-7.92 (1H, d), 7.42-7.39 (2H, m), 6.72 (1H, s), 6.33 (2H, s), 5.85 (1H, s), 5.31 (2H, s), 2.33 (3H, s), 2.08 (3H, s)

質量分析 ( $m/z$ ): 455, 456, 457, 458

【実施例 8】

【 0 2 2 0 】

1- [ 2- (シクロプロピルアミノ) - 2-オキシエチル] - 3- [ 3- { ( 3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル) メチル} -ピラゾール-5-イル] -ピリジニウムブロミド。(化合物 7)

【 0 2 2 1 】

収率： 59%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3373, 3064, 1667, 1577

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 13.69 (1H, s), 9.41 (1H, s), 8.95 (1H, d), 8.55 (1H, d), 8.54 (1H, d), 8.16 (1H, t), 6.80 (1H, s), 5.84 (1H, s), 5.39 (2H, s), 5.26 (2H, s), 3.89-3.82 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.12 (4H, d)

質量分析 ( $m/z$ ): 353, 354, 355

【実施例 9】

【 0 2 2 2 】

1- { 2- ( 4-ニトロ-2-チエニル) - 2-オキシエチル} - 3- [ 3- { ( 3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル) メチル} -ピラゾール-5-イル] -ピリジニウムブロミド。

(化合物 8)

【 0 2 2 3 】

収率： 24%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 13.70 (1H, s), 9.47 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.03 (1H, d), 8.87-8.85 (2H, m), 8.26 (1H, t), 6.77 (1H, s), 6.42 (2H, s), 5.84 (1H, s), 5.27 (2H, s), 2.27 (3H, s), 2.07 (3H, s),

【実施例 10】

【 0 2 2 4 】

1- ( 2-シクロプロピルアミノ-2-オキシエチル) - 3- [ ( 3-フェニルメチル) ピラゾール-5-イル] ピリジニウムクロリド。

(化合物 9)

【 0 2 2 5 】

収率： 36%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3653, 3436, 3061, 1674, 1567, 1479

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 13.46 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.93 (1H, d), 8.82 (1H, d), 8.72-8.71 (1H, d), 8.19-8.14 (1H, t), 7.36-7.23 (5H, m), 6.72 (1H, s), 5.38 (2H, s), 4.06 (2H, s), 2.71-2.66 (1H, m), 0.70-0.66 (2H, m), 0.50-0.46 (2H, m)

質量分析 ( $m/z$ ): 333, 334, 335

【実施例 11】

【 0 2 2 6 】

3, 5-ビス-[ 1- ( 2-チエニ-2'-イル-2-オキシエチル) -ピリジニウム-3-イル] -ピラゾールジブロミド。

(化合物 10)

【 0 2 2 7 】

収率： 34%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3425, 3088, 2927, 1673, 1505, 1407.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 9.66 (2H, s), 9.09-9.02 (4H, m), 8.41 (2H, bs), 8.27-8.26 (4H, m), 7.66 (1H, s), 7.45-7.43 (2H, t), 6.47 (4H, s)

質量分析 ( $m/z$ ): 471, 472, 473, 474

【実施例 1 2】

【 0 2 2 8】

1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ビリジニウムクロリド。

(化合物 1 1)

【 0 2 2 9】

収率: 42%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3302, 3029, 1672, 1503.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 9.20 (1H, s), 8.94-8.93 (1H, d), 8.24-8.20 (3H, m), 8.16-8.13 (1H, m), 7.50-7.31 (10H, m), 7.25-7.23 (1H, m), 6.73 (1H, s), 6.32 (2H, s), 4.06 (2H, s)

質量分析 ( $m/z$ ): 436, 437, 438, 439, 440

【実施例 1 3】

【 0 2 3 0】

1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ビリジニウムクロリド。

(化合物 1 2)

【 0 2 3 1】

収率: 44%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3745, 1654, 1518, 1455.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 13.52 (1H, s), 9.48 (1H, s), 8.99-8.97 (1H, d), 8.90-8.88 (1H, d), 8.24-8.21 (1H, t), 8.04-8.03 (1H, d), 7.35-7.22 (5H, m), 7.14-7.13 (1H, d), 6.70 (1H, s), 6.36 (2H, s), 4.07 (2H, s), 2.59 (3H, s)

質量分析 ( $m/z$ ): 374, 375, 376, 377

【実施例 1 4】

【 0 2 3 2】

1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[1-フェニル, 3-{(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}]ピラゾール-5-イル]-ビリジニウムクロリド

(化合物 1 3)

【 0 2 3 3】

収率: 27%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 9.22 (1H, s), 8.95-8.93 (1H, d), 8.25-8.21 (3H, m), 8.16-8.12 (1H, m), 7.64-7.60 (1H, m), 7.50-7.46 (2H, m), 7.42-7.36 (3H, m), 6.71 (1H, s), 6.33 (2H, s), 5.84 (1H, s), 5.28 (2H, s), 2.29 (3H, s), 2.08 (3H, s)

質量分析 ( $m/z$ ): 454, 455, 456, 457, 458.

【実施例 1 5】

【 0 2 3 4】

1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ビリジニウムブロミド。

(化合物 1 4)

【 0 2 3 5】

収率: 14%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3746, 3099, 1691, 1518.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 13.44 (1H, s), 9.45 (1H, s), 9.01-8.99 (1H, d), 8.85-8.84 (1H, d), 8.26-8.23 (1H, t), 8.07-8.06 (2H, d), 7.82-7.78 (1H, t), 7.69-7.65 (2H, t)

), 7.36-7.21 (5H,m), 6.68 (1H,s), 6.45 (2H,s), 4.07 (2H,s)

質量分析 (m/z): 354, 355

【実施例16】

【0236】

1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド。

(化合物15)

【0237】

収率: 7%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3395, 3026, 1689, 1503.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 9.15 (1H,s), 8.86 (1H,s), 8.71 (1H,s), 8.14-8.05 (2H,m), 7.44-7.23 (10H,m), 6.74 (1H,s), 5.31 (2H,s), 4.05 (2H,s), 2.66 (1H,s), 0.68-0.67 (2H,s), 0.46 (2H,s).

質量分析 (m/z): 409, 410, 411, 412

【実施例17】

【0238】

1-(2-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムブロミド。

(化合物16)

【0239】

収率:

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3060, 1656, 1594

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 13.84 (1H,s), 9.45 (1H,s), 8.98 (1H,d), 8.83 (1H,d), 8.21 (1H,t), 7.35-7.27 (4H,m), 7.23-7.19 (3H,m), 7.09-7.04 (3H,m), 6.98 (1H,t), 5.83-5.73 (2H,m), 5.21 (2H,s), 4.29 (1H,d), 3.75 (1H,d), 3.17-3.0 (1H,m), 2.69-2.63 (1H,m), 2.56 (2H,d), 1.99-1.84 (1H,m), 1.72-1.60 (2H,m), 1.36-1.28 (1H,m), 1.10-1.04 (1H,m)

質量分析 (m/z): 467, 468, 469

【実施例18】

【0240】

1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]-ピリジニウムクロリド。

(化合物17)

【0241】

収率: 24%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3049, 2994, 1692, 1552.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 13.76 (1H,s), 9.50 (1H,s), 9.03-9.02 (1H,d), 8.90-8.88 (1H,d), 8.26 (1H,bs), 8.08-8.06 (2H,d), 7.81-7.78 (1H,m), 7.68-7.65 (2H,m), 6.75 (1H,s), 6.49 (2H,s), 5.83 (1H,s), 5.26 (2H,s), 2.26 (3H,s), 2.06 (3H,s).

質量分析 (m/z): 372, 373, 374.

【実施例19】

【0242】

1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド。

(化合物18)

【0243】

収率: 34%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3322, 2923, 1659, 1552.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 13.71 (1H,s), 9.48 (1H,s), 9.01-8.99 (1H,d), 8.89-8.8

7 (1H, d), 8.23 (1H, bs), 8.04-8.03 (1H, d), 7.13 (1H, s), 6.76 (1H, s), 6.33 (2H, s), 5.83 (1H, s), 5.26 (2H, s), 2.58 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.07 (3H, s)

質量分析 (m/z): 392, 393, 394, 395

【実施例20】

【0244】

1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド。

(化合物19)

【0245】

収率: 63%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3351, 3235, 3030, 1694, 1504.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 9.17 (1H, s), 8.93-8.91 (1H, d), 8.25-8.23 (1H, d), 8.17-8.14 (1H, t), 8.06-8.04 (2H, d), 7.81-7.78 (1H, t), 7.68-7.64 (2H, t), 7.49-7.44 (3H, m), 7.38-7.30 (6H, m), 7.24-7.20 (1H, m), 6.72 (1H, s), 6.40 (2H, s), 4.05 (2H, s).

質量分析 (m/z): 430, 431, 432

【実施例21】

【0246】

1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド。

(化合物20)

【0247】

収率: 30%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3072, 2920, 1658, 1519, 1450.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 13.33 (1H, s), 9.52 (1H, s), 8.99-8.97 (1H, d), 8.92-8.90 (1H, d), 8.26-8.22 (1H, t), 8.06-8.05 (1H, d), 7.14 (1H, s), 6.76 (1H, s), 6.40 (2H, s), 2.71-2.67 (2H, t), 2.59 (3H, s), 1.75-1.63 (5H, m), 1.57-1.52 (2H, q), 1.24-1.16 (4H, m), 0.95-0.90 (2H, m).

質量分析 (m/z): 394, 395, 396

【実施例22】

【0248】

1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド。

(化合物21)

【0249】

収率: 39%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3174, 2923, 1682, 1548.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 13.25 (1H, s), 9.40 (1H, s), 8.94-8.91 (1H, d), 8.85-8.84 (1H, d), 8.60-8.58 (1H, d), 8.18-8.15 (1H, m), 6.79 (1H, s), 5.43 (2H, s), 3.90-3.85 (1H, m), 2.71-2.67 (2H, t), 1.75-1.63 (5H, m), 1.58-1.52 (2H, q), 1.24-1.12 (8H, m), 0.96-0.88 (2H, m).

質量分析 (m/z): 355, 356, 357.

【実施例23】

【0250】

1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド。

(化合物22)

【0251】

収率: 65%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3059, 2924, 1698, 1519.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 13.26 (1H, s), 9.49 (1H, s), 9.00-8.98 (1H, d), 8.88-8.

86 (1H,d), 8.28-8.24 (1H,m), 8.09-8.07 (2H,d), 7.83-7.79 (1H,t), 7.70-7.66 (2H,t), 6.75 (1H,s), 6.50 (2H,s), 2.69 (2H,t), 1.75-1.61 (5H,m), 1.58-1.52 (2H,q), 1.27-1.08 (4H,m), 0.96-0.88 (2H,m).

質量分析 (m/z): 374, 375, 376

【実施例24】

【0252】

1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド。

(化合物23)

【0253】

収率: 9%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3165, 2994, 1662, 1500, 1452.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 9.11 (1H,s), 9.01-9.00 (1H,d), 8.69-8.67 (1H,d), 8.60-8.58 (1H,d), 8.27-8.24 (1H,m), 7.33-7.29 (4H,m), 7.22-7.19 (1H,m), 6.38 (1H,s), 5.42 (2H,s), 4.08-4.02 (1H,m), 3.96 (2H,s), 3.91-3.85 (1H,m), 1.89 (4H,bs), 1.78-1.75 (2H,d), 1.64-1.61 (1H,d), 1.41 (2H,bs), 1.21-1.16 (1H,m), 1.13-1.12 (4H,d).

質量分析 (m/z): 417, 418, 419

【実施例25】

【0254】

1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド。

(化合物24)

【0255】

収率: 18%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3060, 2957, 1665, 1595, 1491.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 13.82 (1H,s), 9.55 (1H,s), 9.06-9.04 (1H,d), 8.93-8.91 (1H,d), 8.30-8.22 (3H,m), 7.44-7.43 (1H,m), 7.35-7.31 (2H,m), 7.08-7.05 (3H,m), 7.01-6.97 (1H,m), 6.43 (2H,s), 5.22 (2H,s).

質量分析 (m/z): 376, 377, 378

【実施例26】

【0256】

1-{2-(1-アダマンチルアミノ-2-オキソエチル)}-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド。

(化合物25)

【0257】

収率: 27%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3060, 2908, 1679, 1554.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 13.45 (1H,s), 9.35 (1H,s), 8.91 (1H,d), 8.80 (1H,d), 8.20 (1H,s), 8.14 (1H,t), 7.35-7.31 (5H,m), 6.74 (1H,s), 5.36 (2H,s), 4.07 (2H,s), 2.02-1.95 (9H,m), 1.62 (6H,s).

質量分析 (m/z): 427, 428, 429

【実施例27】

【0258】

1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[{3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル}-1-フェニル-ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド。

(化合物26)

【0259】

収率: 47%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3410, 3035, 2943, 1693, 1500.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 9.19 (1H,s), 8.93-8.91 (1H,d), 8.25-8.23 (1H,d), 8.18-8.14 (1H,m), 8.07-8.05 (2H,m), 7.82-7.79 (1H,m), 7.69-7.64 (2H,m), 7.53-7.47 (3H,m), 7.40-7.37 (2H,m), 6.71 (1H,s), 6.40 (2H,s), 5.84-5.83 (1H,s), 5.28 (2H,s), 2.29 (3H,s), 2.08 (3H,s)

質量分析 ( $m/z$ ): 448, 449

【実施例28】

【0260】

1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (1-シクロヘキシル-3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド。

(化合物27)

【0261】

収率: 56%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3421, 3032, 2935, 1688, 1541.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 9.30 (1H,d), 9.14 (1H,s), 9.04-9.02 (1H,d), 8.87-8.86 (1H,d), 8.79-8.77 (1H,d), 8.38-8.35 (1H,m), 6.46 (2H,s), 6.36 (1H,s), 5.82 (1H,s), 5.18 (2H,s), 4.15-4.10 (1H,m), 2.25 (3H,s), 2.07 (3H,s), 1.90-1.84 (4H,m), 1.81-1.77 (2H,d), 1.66-1.63 (1H,d), 1.38-1.19 (3H,m).

質量分析 ( $m/z$ ): 505, 506, 507

【実施例29】

【0262】

1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル)ピリジニウムブロミド。

(化合物28)

【0263】

収率: 48%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3078, 3005, 1695, 1541, 1339

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 13.24 (1H,s), 9.48 (1H,s), 9.30 (1H,s), 9.0 (1H,d), 8.87-8.84 (2H,m), 8.27 (1H,t), 6.76 (1H,s), 6.46 (2H,s), 2.69 (2H,t), 1.99-1.61 (5H,m), 1.58-1.52 (2H,q), 1.26-1.12 (4H,m), 0.96-0.87 (2H,m)

質量分析 ( $m/z$ ): 425

【実施例30】

【0264】

1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド。

(化合物29)

【0265】

収率: 16%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3347, 3022, 2906, 1682, 1503

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 9.3 (1H,s), 9.0 (1H,s), 8.29-8.24 (4H,m), 7.6-7.3 (8H,m), 7.0 (3H,s), 6.97 (1H,s), 6.38 (2H,s), 5.2 (2H,s)

質量分析 ( $m/z$ ): 452, 453, 454

【実施例31】

【0266】

1-(2-(4-ニトロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[ (1-フェニル-3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド

(化合物30)

【0267】

収率: 23%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3092, 3003, 2932, 1687, 1509

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 9.298 (1H, s), 9.16 (1H, s), 8.917 (1H, d), 8.85-8.84 (1H, m), 8.54 (1H, d), 8.17-8.14 (1H, m), 7.50-7.45 (3H, m), 7.39-7.31 (6H, m), 7.25-7.22 (1H, m), 6.7 (1H, s), 6.357 (2H, s), 4.0 (2H, s)

質量分析 ( $m/z$ ): 481, 482

【実施例32】

【0268】

1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド。

(化合物31)

【0269】

収率: 34%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3647, 3420, 3227, 2958, 1675

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 13.82 (1H, s), 9.46 (1H, s), 8.98 (1H, s), 8.87 (1H, d), 8.77 (1H, m) (1H, d), 8.207 (1H, t), 7.33 (2H, t), 7.1 (1H, s), 7.059 (2H, d), 6.98 (1H, t), 5.4 (2H, s), 5.21 (2H, s), 2.7-2.68 (1H, m), 0.715-0.685 (2H, m), 0.55-0.50 (2H, m)

質量分析 ( $m/z$ ): 349, 350, 351

【実施例33】

【0270】

1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド

(化合物32)

【0271】

収率: 41%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3425, 3174, 2938, 1658, 1500

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 9.1 (1H, s), 9.02 (1H, d), 8.88 (1H, d), 8.86 (1H, d), 8.273 (1H, t), 6.36-6.34 (1H, s), 5.8 (1H, s), 5.4 (2H, s), 5.18 (2H, s), 4.13-4.079 (1H, m), 2.7-2.68 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.074 (3H, s), 1.99-1.75 (6H, m), 1.64-1.61 (1H, m), 1.34-1.31 (2H, m), 1.24-1.17 (1H, m), 0.70-0.69 (2H, m), 0.50-0.49 (2H, m)

質量分析 ( $m/z$ ): 433, 434, 435

【実施例34】

【0272】

1-(2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド。

(化合物33)

【0273】

収率: 74%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2853, 2682, 1674, 1594

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 13.8 (1H, s), 9.53 (1H, s), 9.03 (1H, d), 8.89 (1H, d), 8.3-8.26 (1H, m), 8.16 (1H, d), 7.5 (1H, d), 7.33 (2H, t), 7.08 (3H, t), 6.98 (1H, t), 6.38 (2H, s), 5.2 (2H, s)

質量分析 ( $m/z$ ): 410, 412, 413

【実施例35】

【0274】

1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド

(化合物34)

【0275】

収率: 25%



IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3020, 2905, 1701, 1634, 1595

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 9.23 (1H, s), 8.96 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.21 (1H, t), 8.07 (2H, d), 7.81 (1H, t), 7.68 (2H, t), 7.51-7.50 (3H, m), 7.41 (2H, d), 7.32 (2H, t), 7.08-7.06 (3H, m), 6.97 (1H, t), 6.42 (2H, s), 5.21 (2H, s)

質量分析 ( $m/z$ ): 446, 447

【実施例36】

【0276】

1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド。

(化合物35)

【0277】

収率: 26%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3422, 2937, 1678, 1505, 1251

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 9.17 (1H, s), 9.05 (1H, d), 8.76 (1H, d), 8.35 (1H, t), 8.25-8.24 (2H, m), 7.42 (1H, t), 6.41 (2H, s), 6.36 (1H, s), 5.85 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.13-4.10 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.99-1.86 (4H, m), 1.83-1.76 (2H, m), 1.66-1.63 (1H, m), 1.35-1.25 (2H, m), 1.22-1.16 (1H, m)

質量分析 ( $m/z$ ): 460, 461, 462

【実施例37】

【0278】

1-(2-シクロプロピルアミノ-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド。

(化合物36)

【0279】

収率: 9%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3200, 1682, 1595

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 9.29 (1H, s), 9.06 (1H, s), 8.97 (1H, d), 8.21 (1H, d), 8.10 (1H, t), 7.48 (3H, s), 7.39-7.18 (5H, m), 7.14-7.07 (2H, m), 6.97 (1H, t), 5.43 (2H, s), 5.20 (2H, s), 2.68-2.62 (1H, m), 0.70-0.62 (2H, m), 0.50-0.44 (2H, m).

質量分析 ( $m/z$ ): 425, 426, 427

【実施例38】

【0280】

1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(1-フェニル-3-(2-シクロヘキシルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド。

(化合物37)

【0281】

収率: 31%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3423, 3324, 2922, 1674, 1506

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 9.25 (1H, s), 8.90 (1H, d), 8.27-8.23 (3H, m), 8.19-8.15 (1H, m), 7.49-7.41 (4H, m), 7.35 (2H, d), 6.8 (1H, s), 6.37 (2H, s), 2.69 (2H, t), 1.77 (2H, d), 1.69-1.55 (5H, m), 1.32 (1H, m), 1.26-1.12 (3H, m), 0.97-0.89 (2H, m).

質量分析 ( $m/z$ ): 456, 457, 458

【実施例39】

【0282】

1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3-[(1-シクロヘキシル-3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド。

(化合物38)

【0283】

収率: 18%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3396, 2934, 1670, 1638, 1594

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 9.25 (1H, s), 9.10 (1H, d), 8.82 (1H, d), 8.39 (1H, t), 8.26-8.25 (2H, m), 7.43 (1H, t), 7.30 (2H, t), 7.04 (2H, d), 6.95 (1H, t), 6.75 (1H, s), 6.46 (2H, s), 5.09 (2H, s), 4.20-4.15 (1H, m), 1.93-1.77 (6H, m), 1.67 (1H, d), 1.361.20 (3H, m).

質量分析 ( $m/z$ ): 458, 459, 460

【実施例40】

【0284】

3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジン塩酸塩。

(化合物39)

【0285】

収率: 73%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3056, 1611, 1559

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 9.18 (1H, s), 8.73 (2H, d), 7.93 (1H, t), 7.35-7.22 (5H, m), 6.77 (1H, s), 4.04 (2H, s)

質量分析 ( $m/z$ ): 236, 237

【実施例41】

【0286】

3-[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジン塩酸塩。

(化合物40)

【0287】

収率: 65%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3035, 1601, 1562

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 9.25 (1H, s), 8.77 (2H, s), 7.97 (1H, t), 7.32 (2H, t), 7.12 (1H, s), 7.05 (2H, d), 6.97 (1H, t), 5.17 (2H, s)

質量分析 ( $m/z$ ): 252, 253, 254

【実施例42】

【0288】

3-[(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジン。

(化合物41)

【0289】

収率: 93%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3080, 1559

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 13.30 (1H, bs), 8.96 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.11 (1H, d), 7.43 (1H, bs), 6.63 (1H, s), 5.81 (1H, s), 5.17 (2H, s), 2.28 (3H, s), 2.07 (3H, s)

質量分析 ( $m/z$ ): 254, 255, 256

【実施例43】

【0290】

3-[3-(2-シクロヘキシルエチル)-ピラゾール-5-イル]ピリジン。

(化合物42)

【0291】

収率: 76%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 12.73 (1H, s), 8.98 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.11 (1H, d), 7.46-7.38 (1H, d), 6.57 (1H, s), 2.63 (2H, t), 1.75-1.60 (5H, m), 1.56-1.50 (2H, m), 1.25-1.08 (4H, m), 0.95-0.87 (2H, m).

質量分析 ( $m/z$ ): 256, 257, 258.

【実施例44】

【0292】

1-(2-ナフチル-2-オキシエチル)-3[(3-フェノキシメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド

(化合物43)

【0293】

収率: 30%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3417, 2340, 1638, 1536, 1144

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 13.8 (1H, s), 9.58 (1H, s), 9.08-9.06 (1H, d), 8.95-8.93 (1H, d), 8.85 (1H, s), 8.32 (1H, t), 8.25 8.23 (1H, d), 8.18-8.16 (1H, d), 8.10-8.05 (2H, m), 7.79 7.70 (2H, m), 7.33 (2H, t), 7.10 (1H, s), 7.06 7.04 (2H, d), 6.98 (1H, t), 6.63 (2H, s), 5.23 (2H, s)

質量分析 ( $m/z$ ): 420, 421

【実施例45】

【0294】

1-(フェニルメチル)-3[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド

(化合物44)

【0295】

収率: 31%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3051, 1523, 1466

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 13.48 (1H, s), 9.63 (1H, s), 9.05 9.03 (1H, d), 8.91 8.90 (1H, d), 8.15 (1H, t), 7.55 (2H, m), 7.45 7.43 (3H, m), 7.34 7.25 (5H, m), 6.79 (1H, s), 5.88 (2H, s), 4.06 (2H, s)

質量分析 ( $m/z$ ): 326, 327, 328

【実施例46】

【0296】

1-(2-チエン-2'-イル-2-オキシエチル)-3[(3-(1-ナフチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド

(化合物45)

【0297】

収率: 22%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3057, 1671, 1517

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 13.60 (1H, s), 9.40 (1H, s), 8.97 8.95 (1H, d), 8.86 8.85 (1H, d), 8.23 8.18 (3H, m), 8.10 8.08 (1H, d), 7.87 7.86 (1H, d), 7.55 7.44 (4H, m), 7.40 (1H, t), 6.55 6.52 (1H, s), 6.40 (2H, s), 4.54 (2H, s)

質量分析 ( $m/z$ ): 410, 411, 412

【実施例47】

【0298】

1-(2-フェニル-2-オキシエチル)-3[3(チエンル-2-イル-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド

(化合物46)

【0299】

収率: 22%

IR (KBr  $\text{cm}^{-1}$ ): 3068, 1691, 1519

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 13.55 (1H, s), 9.50 (1H, s), 9.01 (1H, d), 8.87 (1H, d), 8.26 (1H, t), 8.07 (2H, m), 7.81 (1H, d), 7.68 (3H, t), 7.40 (2H, m), 6.78 (1H, s), 6.49 (2H, s), 4.30 (2H, s)

質量分析 ( $m/z$ ): 360, 361

【実施例48】

【0300】

1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[3-(2-フェニルエチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド

(化合物47)

【0301】

収率: 24%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3068, 1661, 1450

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 13.33 (1H, s), 9.47 (1H, s), 8.97 8.95 (1H, d), 8.87 8.86 (1H, d), 8.26 8.22 (1H, t), 8.05 8.04 (1H, d), 7.31 7.14 (6H, m), 6.78 (1H, s), 6.34 (2H, s), 2.98 (4H, s), 2.59 (3H, s)

質量分析 ( $m/z$ ): 388, 389, 390

【実施例49】

【0302】

1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[3-(3-フェノキシプロピル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド

(化合物48)

【0303】

収率: 30%

IR (KBr  $\text{cm}^{-1}$ ): 3057, 1665, 1452

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 13.34 (1H, s), 9.48 (1H, s), 8.99 8.97 (1H, d), 8.23 (1H, t), 8.05 8.04 (1H, d), 7.28 (1H, t), 7.15 7.14 (1H, d), 6.94 6.92 (3H, d), 6.83 (1H, s), 6.35 (2H, s), 4.02 (2H, t), 2.86 (2H, t), 2.27 (2H, t)

質量分析 ( $m/z$ ): 418, 419, 420

【実施例50】

【0304】

1-(イソプロピル)-3-[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド

(化合物49)

【0305】

収率: 15%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3418, 2364, 1648

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 9.43 (1H, s), 9.09 9.07 (1H, d), 8.88 8.86 (1H, d), 8.16 8.13 (1H, m), 7.36 7.14 (5H, m), 6.84 (1H, s), 4.06 (2H, s), 1.65 1.63 (6H, d)

質量分析 ( $m/z$ ): 278, 279, 280

【実施例51】

【0306】

1-(2-(5-メチル-2-チエニル)-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニルチオメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド

(化合物50)

【0307】

収率: 31%

IR (KBr  $\text{cm}^{-1}$ ): 3365, 1650, 1452

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 13.58 (1H, s), 9.46 (1H, s), 8.98 8.96 (1H, d), 8.87 8.85 (1H, d), 8.25 8.21 (1H, m), 8.04 8.03 (1H, d), 7.37 7.30 (5H, m), 7.15 7.14 (1H, d), 6.88 (1H, s), 6.32 (2H, s), 4.36 (2H, s), 2.59 (3H, s)

質量分析 ( $m/z$ ): 406, 407, 408, 409

【実施例52】

【0308】

1-(2-チエン-2'-イル-2-オキソエチル)-3[(3-(N-メチルーインドール-3-イルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド

(化合物51)

【0309】

収率: 20%

IR (KBr  $\text{cm}^{-1}$ ): 3070, 1669, 1410

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 9.32 9.30 (1H, m), 9.00 8.92 (2H, m), 8.77 8.76 (1H, d), 8.19 8.15 (2H, m), 8.10 8.07 (1H, m), 7.47 7.45 (1H, d), 7.39 7.35 (3H, m) 7.19 7.10 (2H, m) 7.03 7.00 (1H, t), 6.34 (2H, s), 4.22 (1H, s), 3.79 (3H, s)

質量分析 ( $m/z$ ): 413

【実施例53】

【0310】

1-(2-ナフチル-2-オキソエチル)-3[(3-メチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムブロミド

(化合物52)

【0311】

収率: 38%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3066, 1675, 1518

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 13.25 (1H, s), 9.53 (1H, s) 9.02 9.0 (1H, d), 8.92 8.91 (1H, d), 8.84 (1H, s), 8.32 8.04 (5H, m), 7.79 7.70 (2H, m), 6.75 (1H, s), 6.63 (2H, s), 2.33 (3H, s)

質量分析 ( $m/z$ ): 328, 329, 330

【実施例54】

【0312】

1-(2-(1, 4ベンゾジオキサソ-6-イル-アミノ-2-オキソエチル)-3[(3-フェニルメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジニウムクロリド

(化合物53)

【0313】

収率: 32%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3445, 3068, 1678

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 13.45 (1H, s), 10.61 (1H, s), 9.47 (1H, s), 8.97 8.95 (1H, d), 8.91 8.89 (1H, d), 8.2 (1H, t), 7.34 7.19 (6H, m), 6.99 6.97 (1H, d), 6.84 6.82 (1H, d), 6.72 (1H, s), 5.61 (2H, s), 4.21 (4H, s), 4.06 (2H, s)

質量分析 ( $m/z$ ): 427, 428, 429

【実施例55】

【0314】

1-(2-チエン-2-イル-2-オキソエチル)-3[(3-フェニル)ピラゾール-5-イル]-5-ブロモピリジニウムクロリド

(化合物54)

【0315】

収率: 31%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 9.63 (1H, s), 9.36 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.27 8.24 (2H, m), 7.81 7.79 (2H, d), 7.57 7.52 (3H, m), 7.46 7.42 (2H, m), 6.40 (2H, s)

質量分析 ( $m/z$ ): 426, 427, 428

【実施例56】

【0316】

1-(2-チエン-2-イル)-2-オキソエチル)-3-[(3-フェニル)ピラゾール-5-イル]キノリニウムクロリド

(化合物55)

【0317】

収率: 26%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 10.18 (1H, s), 9.81 (1H, s), 8.45 - 8.40 (3H, m), 8.29 - 8.28 (1H, d), 8.21 (1H, t), 8.08 (1H, t), 7.87 - 7.85 (2H, d), 7.57 - 7.55 (3H, m), 7.50 - 7.45 (2H, m), 6.96 (2H, s)

質量分析 ( $m/z$ ): 396, 397, 398

【実施例57】

【0318】

3-[(3-フェニル)ピラゾール-5-イル]キノリン

(化合物56)

【0319】

収率: 70%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 9.45 (1H, bs), 8.75 (1H, s), 8.05 (2H, d), 7.87 (2H, bs), 7.77 (1H, t), 7.65 (1H, t), 7.55 - 7.45 (3H, m), 7.39 (1H, bs)

質量分析 ( $m/z$ ): 272 ( $M^+$ )

【0320】

化粧品学的調製物

化粧品学的用途において用いるための調製物は、1種もしくはそれより多い濃度の化合物を化粧品学的に許容され得るビヒクル中に含有することができる。本発明の化合物の量は、好ましくは0.005~50質量% (他にことわらなければすべての分量 (fraction amount) は質量パーセントで表される)、より好ましくは0.20%~5.0% w/wの範囲である。組成物は冒された領域に必要なに基づいて適用されるべきである。

【0321】

本発明の新規な化合物の保存及び/又は送達に適したビヒクル又は担体は、ローション、液体、軟膏、ジェル、クリーム、スプレー、あん法薬又は他の形態において与えられることができ、好ましくは親油性、親水性又は両親媒性を有する。適した担体にはベトロラタム、トリグリセリド類、種々のエステル類、脂肪アルコール類、脂肪酸、アルキレングリコール類及びエタノールが含まれ、その中でポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールが最も好ましい; 必要ならこれらのビヒクルの適合性組み合わせも適している。

【0322】

所望の送達系のために必要な場合には、なおその上にビヒクルが存在する。ビヒクル又は担体は、通常の慣習に従う追加の薬剤も有することができる。例えば最終的組成物は種々の皮膚緩和薬、乳化剤、アルコール類、着色剤、芳香剤、増粘剤 (キサンタンゴムのような)、防腐剤、保湿剤、界面活性剤 (単独の、もしくは組み合わせられたアニオン性、カチオン性、非イオン性、両性)、皮膚の分化及び/又は増殖及び/又は色素沈着を改変する薬剤、抗寄生虫薬、分散剤、不透明剤、ゲル化剤、水和剤、追加の酸化防止剤、典型的な植物抽出物、例えばアロエ、柑橘果実、まんさく、カモミールなどに由来するもの、例えば収れん、防腐、サンスクリーン又はサンタン効果を有するもの、皮膚トナー (skin toners)、シリコーン類、剥離剤、角質溶解剤、レチノイド類、皮膚浸透強化剤、ビタミン、血栓溶解剤、抗血餅形成薬、毛管保護薬、ホルモン類、抗バクテリア剤、抗ウィルス薬、ステロイド性抗炎症薬、麻酔薬、抗脂漏薬、抗ふけ剤、抗ニキビ薬、抗ラジカル剤、鎮痛薬、親油性化合物、抗ヒスタミン薬、昆虫忌避剤、皮膚冷却化合物、滑沢剤、抗菌・カビ剤又はそれらの混合物を含有することができる。組成物は同様に浸透強化剤、例えばこれらに限られないがオレイン酸、DMSO (ジメチルスルホキシ

ド)、アルコール、N-メチルピロリドン、ジメチルイソソルビドを含むことができる。それは1種もしくはそれより多い追加の活性成分、例えば抗-炎症薬、抗生物質、収れん薬、成長因子、トコフェロール、レチノール、ラジカル掃去剤を含むこともできる。

#### 【0323】

以下の制限ではない実施例は、本発明に従う化粧品学的組成物のためのものである。

#### 【実施例58】

#### 【0324】

本発明の化合物. . . . . 0.3%w/w  
 オレイン酸. . . . . 10.0%w/w  
 アロビレングリコール. . . . . 70.0%w/w  
 Tween 80. . . . . 0.1%w/w  
 無水エタノール. . . . . 100.0%w/wとなる量

#### 【実施例59】

#### 【0325】

本発明の化合物. . . . . 0.3%w/w  
 オレイン酸. . . . . 10.0%w/w  
 コロイド性二酸化ケイ素. . . . . 6.0%w/w  
 Tween 80. . . . . 0.1%w/w  
 カプリルカプリントリグリセリド. . . . . 100.0%w/wとなる量

#### 【0326】

場合により化粧品学的に許容され得る有機脂肪酸が組成物中に独立して、0.1%~10.0%の量で、好ましくは生物活性的に有効な量で存在することができ；脂肪酸の添加は好ましい成分である。

#### 【0327】

本発明の化合物の効果は、保湿剤、皮膚緩和薬、追加の酸化防止剤又は抗-炎症薬と組み合わせられると、相乗的に向上する。

#### 【実施例60】

#### 【0328】

本発明の化合物. . . . . 0.4%w/w  
 脂肪酸. . . . . 4.0%w/w  
 鉱油. . . . . 5.0%w/w  
 ステアリン酸イソセチル. . . . . 1.0%w/w  
 酸化防止剤. . . . . 0.05%w/w  
 キサンタンゴム. . . . . 0.2%w/w  
 グリセロール. . . . . 50.0%w/w  
 ジアゾリジニルウレア. . . . . 0.2%w/w  
 レモンピール抽出物. . . . . 0.02%w/w  
 アルコール. . . . . 2.0%w/w  
 精製水. . . . . 100.0%w/w

#### 【0329】

酸化防止性組成物への保湿剤及び皮膚緩和薬の添加は、考慮されている皮膚の再水和及び水和の保持を助けることが期待される。皮膚の水和の向上は、皮膚によるラジカル掃去剤の吸収を増加させ、且つ活性部位へのラジカル掃去剤の送達を助けると思われる。

#### 【0330】

用いられ得る皮膚緩和薬の例は：鉱油、ペトロラタム、パラフィン、セレシン、オゾケライト、微結晶性ワックス、ペルヒドロスクワレンジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、シリコーン、シリコーン-グリコールコポリマー、トリグリセリドエステル、アセチル化モノグリセリド、エトキシ化グリセリド、脂肪酸のアルキルエステル、脂肪酸及びアルコール、ラノリン及びラノリン誘導体、多価アルコールエステル、ステロール、ビースワックス誘導体、多価アルコール及びポリエーテルならびに脂肪酸のア

ミドである。当該技術分野において既知の種々の皮膚緩和薬が本発明において有用であるが、好ましい皮膚緩和薬はシリコンである。

【0331】

局所的に適用されると皮膚の水和を向上させることが当該技術分野において既知の保湿剤、例えば多価アルコールが適している。適した保湿剤の例は：グリセリン、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ジグリセロール又はそれらのエステル誘導体である。しかしながら、好ましい保湿剤はグリセリンである。

【0332】

本発明の局所用調製物は、本発明の化合物と別に1種の酸化防止剤又は酸化防止剤の組み合わせ、かくして酸化防止剤ブレンドを含有することができる。本明細書で用いられる場合、「酸化防止剤」という用語は、1種の酸化防止剤ならびに酸化防止剤ブレンドの両方を包含することが意図されている。局所的適用を容易にするために、酸化防止剤を種々のビヒクル中に導入することもできる。

【0333】

クリーム、エマルション、ローション又はジェルの形態における見事な局所用組成物を得るために、そのような組成物は約0.001質量%〜約50質量%の酸化防止剤を含むことができる。

【0334】

本発明の局所用組成物をローション及びクリームとして作ることができる。

【0335】

ローション、クリーム及び他の適した局所用ビヒクルを作るために用いられるほとんどの乳化剤とラジカル掃去剤を合わせることができる。乳化剤はカチオン性、アニオン性、非イオン性、両性又はそれらの組み合わせであることができる。非イオン性乳化剤が好ましい。代表的な非イオン性乳化剤は、商業的に入手可能なソルビタン、アルコキシル化脂肪アルコール及びアルキルポリグリコシドである。アニオン性乳化剤には石鹸、アルキルサルフェート、モノアルキル及びジアルキルホスフェート、アルキルスルホネート及びアシルイソチオナートが含まれ得、用いられ得る両性乳化剤はラクタミドプロビルトリモニウムクロリドである。

【0336】

本発明の組成物のために適したビヒクルは、増粘剤も含有することができる。適した増粘剤の例にはセルロース誘導体、例えばヒドロキシエチルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロースならびにポリアクリル酸ポリマーが含まれる。

【0337】

組成物の場合に用いるのに適した防腐剤の例にはアルカノール類、特にエタノール及びベンジルアルコール；パラベン類；ソルベート類；ウレア誘導体；及びイソチアゾリノン類が含まれる。

【0338】

当該技術分野における熟練者に既知の通常の均一化法を用いて、本発明に従うローション又はクリームを作ることができる。そのようなクリーム及びローションの水相及び油相を高圧ホモジナイザーにおいて共混合することを含む微小流動化 (microfluidization) の方法を用いることもでき、それは高圧を適用せずに調製されるクリーム及びローションにおいて、エマルション粒度を約数ミクロンの粒度に劇的に減少させる。微小流動化は、従来の乳化剤及び界面活性剤を用いずに、有効量の化合物を含有する見事で安定なクリーム及びローションを調製することを可能にする。

【0339】

本発明の局所用組成物をミクローエマルションとして調製することもでき、それはエマルションのサブカテゴリーであり、用いられ得る油は鉱油及びシリコン油である。用いられ得るアルコールの例はセチルアルコール、イソステアリルアルコール、ステアリルアルコール、ドデカノール及びドデセノールである。非イオン性界面活性剤は脂肪エステル、脂肪アルコールのエステル又はエトキシル化アルコールであることができる。非イオン性



界面活性剤の例はポリエチレングリコール、ミリスチン酸イソプロピル、イソオクタデカン酸セチル、ポリプロピレングリコール、ソルビタン及びオレイン酸イソプロピルである。

【実施例61】

【0340】

本発明の化合物. . . . . 0.2%w/w  
脂肪酸. . . . . 1.5%w/w  
界面活性剤. . . . . 3.0%w/w  
補助溶媒. . . . . 70.0%w/w  
精製水. . . . . 100.0%w/w (となる量)

【0341】

本発明の局所用組成物を水中油型又は油中水型エマルジョンとして調製することができる。組成物は多相エマルジョン、例えば水中油中水型エマルジョンの形態にあることもできる。

【0342】

本発明の組成物をリボソーム性調製物として作ることもできる。そのような組成物においては、化合物溶液をリボソーム小胞の内部に閉じ込めることができ、リボソームの殻はリン脂質又は他の適した脂質（例えば皮膚脂質）である。局所用組成物の形成のために、局所用リボソームの製造様式、使用及び組成に従って、リボソームを次いで上記のいずれかの担体系に加えることができる。

【実施例62】

【0343】

本発明の化合物. . . . . 0.4%w/w  
リン脂質. . . . . 6.0%w/w  
酸化防止剤. . . . . 0.5%w/w  
エタノール. . . . . 15.0%w/w  
親水性媒体. . . . . 100.0%w/w (とする量)

【0344】

適したポリマー性材料、例えばゼラチン、架橋ゼラチン、ポリアミド、ポリアクリレートなどから成る殻を有するポリマー性小胞中に化合物及び酸化防止剤の溶液を閉じ込め、次いで局所用組成物中に導入される小胞を形成することもできる。

【0345】

本発明に従う組成物を以下の化粧品学的用途、すなわち a) しわの後退及び予防、b) 細かいしわの後退及び予防、c) 表皮成長の促進、d) 光保護、e) 皮膚の変色の後退及び予防、f) しみの後退及び予防、g) 乾燥のコンディショニング及び予防、h) ストレッチマークの後退及び予防、i) 傷の後退及び予防、j) スキンケア/スキンコンディショニング、k) 老人性乾皮症の後退及び予防、l) 日焼けのコンディショニング及び予防、m) コラーゲンの喪失の予防及び後退、n) 皮膚のきめの改善、o) 皮膚のはりの改善、p) 皮膚の厚さの増強、q) 毛穴の縮小、r) 皮膚の艶の回復、s) 疲労の兆候の最小化、t) ニキビの減少、u) 毛細血管拡張症の処置及び v) 毛髪及び爪の美観の改善の1つもしくはそれより多くのために用いることができる。

【0346】

医薬組成物

ラジカルの掃去及び/又はAGEの阻害のために有効な医薬組成物を、個別の、もしくは組み合わせられた製薬学的に有効な量の一般式 I の化合物を用いて調製することができる。本発明の化合物の量は好ましくは0.00001～90質量%の範囲である。示されている以下の製薬学的調剤は、単に例としてであり、全く本発明の範囲を制限するものではない。

【0347】

経口用調剤

経口用調剤は、固体投薬形態、例えばペレット、散剤、サッシェ又は錠剤もしくはカプセルなどのような分離された単位として投与することができる。経口的に投与される他の製薬学的調製物には、調製済み形態又は再構築に適した形態における単相及び二相液体投薬形態、例えば混合物、シロップ、懸濁剤又は乳剤が含まれる。調製物はさらに希釈剤、分散剤、緩衝剤、安定剤、可溶化剤、界面活性剤、防腐剤、キレート剤及び／又は用いられる他の製薬学的添加剤を含有することができる。水性もしくは非水性ビヒクル又はそれらの組み合わせを用いることができ、必要なら適した甘味料、風味料又は類似の物質を含有することができる。懸濁剤又は乳剤の場合、適した増粘剤又は懸濁剤又は乳化剤がさらに存在することができる。あるいはまた、化合物をそのまま、他の添加剤を伴わずにそれらの純粋な形態で、例えばカプセル又はサッシェとして投与することができる。ビヒクルを用いてそれを投与することもできる。製薬学的調製物は、活性成分の遅い、遅らされた、又は制御された放出を有することができ、それはマトリックスもしくは拡散制御系により与えられる。

#### 【0348】

本発明又はその塩又は適した錯体が錠剤のような分離された単位投薬形態として存在する場合、それはさらに当該技術分野において用いられる医学的に不活性な賦形剤を含有することができる。希釈剤、例えば澱粉、ラクトース、リン酸二カルシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロースのようなポリマー性物質、脂肪酸及び誘導体、ナトリウム澱粉グリコレートなどを用いることもできる。

#### 【実施例63】

#### 【0349】

経口的投薬形態の調製

典型的な錠剤は以下の組成を有することができる。

#### 【0350】

一般式 I の活性成分	有効量
ラクトース	100mg
微結晶性セルロース	51mg
澱粉	60mg
ポリビニルピロリドン (k-30)	2mg
タルク	1.5mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0mg

OR

一般式 I の活性成分	有効量
ラクトース	130mg
澱粉	75mg
ポリビニルピロリドン (k-30)	2mg
タルク	1.5mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0mg

#### 【0351】

非経口用調剤

非経口的投与のために、化合物又はそれらの塩又は適したそれらの錯体は無菌のビヒクル中に存在することができ、それは水性もしくは非水性ビヒクル又はそれらの組み合わせであることができる。ビヒクルの例は水、オレイン酸エチル、油及びポリオール誘導体、グリコール類及びそれらの誘導体である。それは安定剤、可溶化剤、pH 改変剤、緩衝剤、酸化防止剤、補助溶媒、錯体化剤、張度改変剤などのような、注射可能な調製物における普通の添加剤を含有することができる。

#### 【0352】

いくつかの適した添加剤は、例えば酒石酸塩、クエン酸塩又は類似の緩衝剤、アルコール、塩化ナトリウム、デキストロース及び高分子量ポリマーである。別の代替物 (alternative) は無菌粉末再構築である。化合物を 1 回より多い毎日の投与のための注

射の形態で、あるいは静脈内輸液／点滴又は適したデボ調製物の形態で投与することができる。

【実施例64】

【0353】

非経口的投与のための調製物：

一般式 I の活性成分	有効量
ポリエチレングリコール (400)	20%w/v
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.01%w/v
等張食塩水／WF I	100%とする量

【0354】

他の調剤

皮膚科学的用途及び歯の変色のために、勧められる調剤は適した量の一般式 I の化合物を含有するローション、オーラルリンス及び練り歯磨きである。

【0355】

上記の実施例は単に例示として与えられ、全く本発明の範囲を制限するものではない。

【国際公開パンフレット】

## (12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
31 October 2002 (31.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/085897 A1

(51) International Patent Classification: C07D 409/00

(21) International Application Number: PCT/IN02/01137

(22) International Filing Date: 2 April 2002 (02.04.2002)

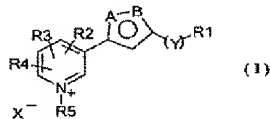
(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date: 60/251,380 5 April 2001 (05.04.2001) US

(71) Applicant and  
(72) Inventor: SANKARANARAYANAN, Alangudi [IN/IN];  
B-7, Swastik Park, Panchsanchagar Road, Opp Judges'  
Bungalows, Ahmedabad - 380015, Gujarat State (IN)(74) Agents: AHUJA, Sudhir, D. et al., D. P. Ahuja & Co., 53,  
Sard Amir Ali Avenue, Calcutta - 700019, West Bengal  
(IN).(81) Designated States (national): AF, AG, AI, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GI,  
GM, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MY, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW);  
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM);  
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FR, GB,  
GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, UK); OAPI patent  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NE, SN, TD, TG).Declaration under Rule 4.17:  
of inventorship (Rule 4.17(ii)) for US onlyPublished:  
with international search report  
with amended claimsFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Glossary  
Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning  
of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUNDS FOR AGING-RELATED AND DIABETIC VASCULAR COMPLICATIONS



(57) Abstract: The invention discloses a new class of a five membered heterocyclic compounds of general formula (1) and its pharmaceutically or cosmetically acceptable salts, wherein R1, R2, R3, R4, R5, A, B, X and Y are as defined in the specification. The invention also discloses a process for preparation of these compound and their therapeutic and cosmetic applications particularly in the management of aging related and diabetic vascular complications. The compounds in: <div>question</div> act by triple action of an AGE (Advanced Glycation Endproducts) breaker, AGE inhibitor and free radical scavenger which make them most

suitable in different therapeutic and cosmetic applications. The invention also discloses pharmaceuticals and cosmetic compositions comprising these compounds and method of treatment of diseases caused by accumulation of AGE and/or free radicals in the body cells.

WO 02/085897 A1

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

HETEROCYCLIC COMPOUNDS FOR AGING-RELATED AND DIABETIC VASCULAR COMPLICATIONS

5

**FIELD OF THE INVENTION**

10 The present invention relates to a new class of compounds of five membered heterocyclic ring compounds and to their use in treatment of diabetes and related illnesses. More particularly the invention relates to compounds of this series, methods for their preparation, pharmaceutical composition containing these compounds and their use in the treatment of complications of diabetes mellitus. The compounds of this series  
15 exhibit AGE breaking and inhibiting activity, which is essential for the treatment of diabetic and aging-related vascular and neurovascular complications including kidney disease, nerve damage, atherosclerosis, retinopathy, inflammatory disorders, immunological disorders, oxidative stress and dermatological & cosmetic indications.

20 The invention also extends to the method of reversing the discoloration of teeth resulting from nonenzymatic browning in the oral cavity by administration of an effective amount of these compounds to reverse pre-formed advanced glycosylation crosslinks.

25 These compounds, also exhibit free radical scavenging activity and hence are useful in the treatment of diseases caused by free radicals besides their cosmetic applications.

30 The triple function of a free radical scavenger, AGE breaker and AGE inhibitor of these compounds can be effectively used in cosmetic compositions which are capable of arresting and reversing the process of skin aging resulting from an increased accumulation of advanced glycation end products (AGEs) on the skin proteins and photo damage through free radical actions. The invention further relates to composition and method for

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

scavenging free-radicals from the body cells.

#### BACKGROUND OF THE INVENTION

5        Maillard in 1912 found that reducing sugars, such as glucose and ribose react with proteins to form brown pigments. Further studies have shown that this is an irreversible non-enzymatic reaction, which occurs in several natural systems including stored foodstuff. Maillard reaction occurs in two stages, early and advanced. Initially, proteins react with glucose to form stable Amadori products, which subsequently cross-  
10        links to form advanced glycation end products (AGE). In most cases, the formation of AGE also accompanies browning of the proteins and increase in the fluorescence.

      In diabetes, where blood glucose level is significantly higher than normal, the reaction of glucose with several proteins such as hemoglobin, lens crystallin and  
15        collagen, gives rise to the formation of AGE, which in turn, is responsible for the complications associated with diabetes, such as nephropathy, microangiopathy, endothelial dysfunction and other organ dysfunctions. In addition, the activity of several growth factors, such as basic fibroblast growth factor, is also impaired. AGE products, unlike normal proteins in tissue, have a slower rate of turnover and replenishment. It  
20        has been reported that AGE products may in fact elicit a complex immunological reaction involving RAGE (Receptor for Advanced Glycation End Products) receptors and activation of several incompletely defined immunological processes. It has been documented that diabetes with evidence of microangiopathy and macroangiopathy also show evidence of oxidative stress, the mechanism of which has not been elucidated.

25        In vitro AGE formation can be studied in the laboratory by incubating reducing sugars, such as ribose or glucose with bovine serum albumin. AGE formation can be detected by increase in the fluorescence or increased cross reactivity with anti-AGE antibodies. The increase in fluorescence seems to precede formation of AGE specific  
30        antigenic epitopes. This increase in fluorescence is used to monitor the increased AGE formation in vitro (Brownlee M et al, Science 1986; 232:1629-1632). In addition to the increase in the fluorescence, one of the most important features of in vitro AGE

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

formation is the formation of antigenic epitopes that are specific to AGE and not to the native proteins. Therefore, it is possible to raise antibodies against advanced glycation and products of one protein and use them to detect AGE formation in other proteins. This has served as an important analytical tool in AGE research.

5

Due to the clinical significance of AGE formation, many approaches are being used to diagnose, prevent, or revert AGE formation in the body. The formation of AGE could be inhibited by reacting with an early glycosylation product that results from the original reaction between the target protein and glucose. The inhibition was believed to take place as the reaction between the inhibitor and the early glycosylation product appeared to interrupt the subsequent reaction of the glycosylated protein with additional protein material to form the cross linked late stage product. Compounds like aminoguanidine act to inhibit AGE formation by such mechanism.

15 The formation of AGE on long-lived proteins is also associated with cross-linking of these proteins. The AGE derived protein cross-links have been shown to be cleaved by compounds like N-phenacyl thiazolium bromide (PTB), which reacts with and cleaves covalent, AGE derived protein cross links (Vasan et al. Nature 1996; 382: 275-278 ; US 5,853,705, Date of Patent : Dec. 29, 1998). The mechanism of reducing the AGE content in tissues is expected to take place relatively rapidly, in contrast to aminoguanidine, which acts slowly by its very nature of mechanism of action.

20 The compounds which are AGE breaker or AGE inhibitor are of prime importance in therapeutic applications as mentioned below:

25

#### AGE Breakers:

The compounds which can break the accumulated AGE can be used as a medicament in the treatment of diabetic complications and aging-related diseases caused by accumulation of AGE.

30

The compounds which can inhibit accumulation of AGE by breaking AGE, can be used as a medicament for arresting the aggravation of diseases such as diabetes and

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

aging related complications caused by accumulation of AGE.

**AGE Inhibitors:**

- 5       The compounds which can inhibit accumulation of AGE by inhibiting formation of AGE, can be used in a medicament for the diseases such as diabetes and aging related complications caused by accumulation of AGE.

10       The unchecked formation of AGE in vivo, such as in diabetes related diseases, can lead to severe physiological impairment. For example, in diabetic neuropathy and retinopathy, the functional integrity of the capillary wall barrier and inner blood retinal barrier, respectively, are defective, as evidenced by the abnormal attachment of the endothelium to the basement membrane. This defect is a direct consequence of the cross-linking of structural proteins by glycation. The etiology of diabetic  
15       neurovascular disorders, as well as immunological disorders, is the formation of AGE. Currently, it is believed that inhibiting AGE formation, or the breaking of existing AGE, would be beneficial in a variety of diseases, including nephropathy, neuropathy, arteriosclerosis, and dermatological disorders.

- 20       Studies have demonstrated positive effects of agents that break AGE, such as in studies on cardiovascular complications related to aging, a condition which is accelerated in experimental diabetic conditions (Weiffenbuttel et al., 1998).

25       In another pharmacological approach to controlling levels of AGE in tissues, especially in those tissues in which AGE has already accumulated to levels which are responsible for sub-clinical or clinical pathology, administration of agents that reverse or break AGE has proven successful. As described in U.S. Pat. Nos. 5,656,261 and 5,853,703 agents and methods are disclosed which reverse (or cleave or break) AGE formation in vitro and in vivo.

- 30       Several successful therapeutic approaches have also been achieved based upon blocking the accumulation of AGE in vivo. One approach, exemplified in U.S. Pat. No. 4,758,583 concerns the inhibition of the formation of AGE from its precursors, by



WO 02/085897

PCT/IB02/01137

the administration of agents such as aminoguanidine and related compounds.

As has been shown in the above-cited references, compounds which block AGE formation, or break AGE, are reasonably correlated to the treatment of AGE-related disorders, such as diabetic nephropathy, neuropathy, retinopathy, and arteriosclerosis, dermatological disorders, non-enzymatic browning of the oral cavity, endothelial or other organ dysfunction and growth impairment.

The correlation between the onset of AGE with various diseases has also been described in various literature as discussed below.

The correlation between the formation of Advanced Glycation End products (AGE) and nephropathy is well established by several research publications. Beisswenger (1995) has shown that AGE concentration in human diabetic subjects correlates with early manifestation of renal diseases. Makita et al (1991) has shown that increase in AGE peptides parallels with the severity of renal dysfunction. The above citations clearly show that AGE is the principal cause of diabetic nephropathy. Yamauchi (1997) showed that prevention of AGE formation by aminoguanidine inhibits development of diabetic nephropathy. Aminoguanidine administration is also shown to ameliorate thickening of glomerular basement membrane of diabetic rats (Ellis 1991). Aminoguanidine is also shown to attenuate the rise in albuminuria in experimental diabetic rats (Soula-Liparola, 1991).

AGE is also shown to induce expression of vascular endothelial growth factor in retinal muller cells (Iwata, 1997, Murata, 1997) and therefore may promote intraocular neovascularization in diabetic retinopathy. Aminoguanidine treatment is shown to retard progression of diabetic retinopathy in rat model (Hammes, 1991, Hammes, 1994, Roufail, 1998).

Aminoguanidine treatment is also shown to improve nerve conduction velocity in diabetic rats (Kihara, 1991, Miyauchi, 1996 and Yagihashi, 1992).

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

Bucala (1996) has extensively reviewed various aspects of development of Atherosclerosis and stated that accumulation of AGE can trigger a series of cellular events, such as cellular oxidative stress, expression of adhesion molecules, endothelial transmigration of monocytes, etc. and these events can lead to atherosclerosis. Kirshtein (1990) have demonstrated that (i) in vitro and in vivo-formed AGE proteins are chemotactic for human blood monocytes, (ii) sub-endothelial AGE can induce monocyte migration across intact endothelium and (iii) interaction of monocyte with AGE containing matrix results into induction platelet derived growth factor.

Thus, it can be concluded that AGE, upon interaction with endothelial cells through its receptor RAGE, activate nuclear factor Kappa B and induce various genes expressing adhesion molecules. AGE-endothelium interactions also increase oxidative stress, initiate monocyte migration, block endothelial nitric oxide and stimulate angiogenesis. All these conditions result in conditions such as atherosclerosis.

Other dysfunctions demanding lower tissue AGE burden include, Hypertension, Restenosis, abnormal tissue hindrance in peritoneal dialysis, Erectile Dysfunction and Alzheimer disease. Similarly, on the other hand, non-enzymatic cross-linking of structural proteins, such as collagen, leads to increased stiffness of arteries and reduce arterial compliance and distensibility. In fact, treatment of AGE-breaker ALT-711 is shown to reverse diabetes induced increase of arterial stiffness and improve arterial compliance (Wolffenbutel 1998). Aronson et al (1996) have reviewed role of AGE in promoting inflammatory cell recruitment and smooth muscle proliferation and suggested it to be a likely reason for greater restenosis, abnormal tissue hindrance in peritoneal dialysis rate in diabetic patients.

Seftel (1997) has shown significant elevation of pentosidine in the penile tissue of diabetic patients as compared to non-diabetic. They have speculated a mechanism for AGE mediated erectile dysfunction via upregulation of inducible nitric oxide and downregulation of endothelial nitric oxide in penile tissues.

Vitek et al (1994) have reported that beta amyloid peptides (BAP) aggregate

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

slowly under normal physiological conditions whereas AGE modified ( $\beta$ AP) showed a much more rapid aggregation. Plaque numbers increase in association with neuronal degeneration and cognitive decline in AD. Aggregated but not monomeric  $\beta$ AP is actively neurotoxic. Hence interference with the process by which AGE formation enhances  $\beta$ AP aggregation or inhibition of AGE formation or AGE breaker therapy will provide new therapeutic opportunities to reduce the pathophysiological changes associated with Alzheimer's disease.

Hence AGE inhibitors/breakers would be beneficial in reducing the aggregation of  $\beta$ AP, leading to the prevention/ treatment of Alzheimer's disease.

Li et al (1996) have provided evidence for an interrelationship between two key manifestations of physiological aging in the rat cardiovascular and renal decline and the spontaneous age associated biochemical process termed advanced glycation thought to contribute to progressive tissue damage and organ failure. In their study aminoguanidine (an AGE inhibitor) was found to significantly prevent tissue damage as a result of inhibiting AGE formation. Lower tissue AGE burden in rats as a result of aminoguanidine administration was found to preserve an altogether more satisfactory level of cardiovascular and renal function as evidenced by the generally healthier appearance of old rats treated by aminoguanidine as compared to the untreated age and weight matched controls. Hence AGE inhibitors could be used for the prevention of aging related disorders.

The nonenzymatic browning reaction, which occurs in the oral cavity, results in the discoloration of teeth. Anti-plaque agents such as chlorhexidine have been reported to accelerate the non-enzymatic browning reaction and further the staining of teeth. (Nordbo, J. Dent. Res., 58, p. 1429 (1979)). Nordbo has proposed that chlorhexidine results in tooth staining in two ways: first, by increasing the formation of pellicle which contains more amino groups, and secondly, by catalysis of the Maillard reaction leading to colored products.

The ability of inhibitors of non-enzymatic browning reaction to prevent the

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

discoloration of protein on a surface, such as that which occurs on the tooth surface has been demonstrated with *in vitro* experiments in US pat. 5,137,916; US Pat. 5,272,176.

5 Compounds that have the ability to inhibit or reverse AGE have been claimed to be useful for the inhibiting or reversing the discoloration of teeth resulting from non-enzymatic browning in the oral cavity. (US Pat. 5,272, 176; US Pat. 5,853,703)

All these evidences point out to a common underlying mechanism for the pathophysiological conditions associated with diabetes and that is the formation of  
10 Advanced Glycation Endproducts. As the total tissue burden of AGE increases, the severity of the pathological symptoms too increase. On the other hand, if the quantum of AGE is controlled by the compounds like Aminoguanidine, the progression of disease is also retarded. In the present invention, the inhibition of Advanced Glycation Endproducts is described.

15 Renal disease is a leading cause of death and disability in diabetes. Chronic dialysis and renal transplantation are quite routine in patients with renal failure due to diabetes. Peritoneal Dialysis (PD) works on the same principle as hemodialysis, but the blood is cleaned while inside the body rather than through a machine. The major  
20 difference in peritoneal dialysate formulations as compared to hemodialysis is in the amount of higher glucose concentrations used as an osmotic agent (1.5, 2.5 or 4.25 g/dL). High glucose formation in humans is associated with the progressive formation of Advanced Glycosylation End-products (AGE's) that damage organ function. AGE's contribute to the development of abnormal fibrous tissue and reduces the ability of the  
25 peritoneum to filter fluids, leading to a failure of the PD procedure.

The compounds which can alter the AGE contents of the tissue could be used to prevent this process and other medical complications arising from the formation of AGE's. Use of an AGE breaker or inhibitor in the dialysis fluid would inhibit  
30 formation of abnormal fibrous tissue and thereby facilitate peritoneal dialysis procedure. Accordingly the compound of the invention can be used for preparation of dialysis fluid for peritoneal dialysis of a diabetic patient.

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

Reducing the tissue burden of AGE is expected to reverse these conditions, whereas preventing accumulation upto critical mass could prevent the condition from occurring. These conditions are listed below:

- a. vascular and neuro-vascular complications,
- 5 b. nephrological disorder,
- c. neurological disorder,
- d. atherosclerosis,
- e. retinal disorder,
- f. dermatological disorder,
- 10 g. non-enzymatic browning of oral cavity,
- h. endothelial or other organ dysfunction,
- i. growth impairment,
- j. inflammatory disorder,
- k. immunological disorder,
- 15 l. oxidative stress,
- m. aging and diabetic complication,
- n. alzheimer disease,
- o. restenosis, abnormal tissue hindrance in peritoneal dialysis,
- p. abnormal tissue hindrance in peritoneal dialysis and
- 20 q. erectile dysfunction.

The compounds showing the activity towards breaking / inhibiting AGE can also be useful for their cosmetic utility.

- 25 Health, resilience and youthful appearance of the skin depends, among other things, on several key classes of biological molecules. The key skin molecules are collagen and elastin. Collagen is a protein, forming the structural grid that holds other skin structures. It gives the skin its strength and durability. As any other protein, collagen is composed of amino acids. However it is unusually rich in a few specific
- 30 amino acids; proline, hydroxy proline, lysine and glycine. Elastin is also a protein, more stretchable than collagen and helps to maintain skin resilience and elasticity. It contains two special amino acids; desmosine and isodesmosine. When both elastin and collagen are at scarce and damaged, the skin loses its shape after being stretched or folded

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

leading to wrinkles and facial sag that happens during the process of aging.

Most modern theories of aging have centered around the notion that age-related deterioration is primarily due to structural and functional modifications of cellular constituents. The currently popular hypothesis are the Free Radical, Glycation or Maillard theories of aging. The first hypothesis proposes that age-related effects are due to free radical reactions that damage cellular constituents. "Free radical" refers to an unstable molecule that has an unpaired or odd electron in an outer orbit, which indiscriminately react with other molecules causing lipid, DNA and protein damage. The latter hypothesis propose that the primary cause of aging is cellular damage resulting from the modification of macromolecules induced by non-enzymatic glycation and Maillard reactions to form advanced glycosylation end-products (AGEs). Non-enzymatic glycation is the chemical attachment of sugars to protein that eventually causes protein cross linking, which is irreversible. Although these hypothesis were formulated independently, it suggests that free radicals, glycation, and Maillard reactions may in fact represent partially interactive elements of a single, more complex biochemical pathway, and that age-related deterioration is produced by the sum of the damages induced by all three hypotheses, and by their interactions.

Skin, a highly differentiated and complexly structured organ, is particularly vulnerable to free radical damage on exposure to UV radiation resulting in an increased accumulation of AGEs on the skin as well as an increased production of singlet oxygen and super oxide radicals which damage the important skin molecules such as collagen and elastin. Under such situations an anti-oxidative condition through free radical scavenging would certainly enable the skin to maintain its normal resilience and integrity against damage.

Hence, the present invention is directed towards a cosmetic application with an active molecule capable of reversing the AGE cross links and creating an anti-oxidative environment in tissues through its AGE breaking and free radical quenching actions, thereby significantly slowing down the aging manifestations.

The skin is the largest organ in the body, comprising about 15% of the body

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

weight. In terms of chemical composition, the skin is about 70% water, 25% protein and 2% lipids. The remainder includes trace minerals, nucleic acids, glycosaminoglycans, proteoglycans and numerous other chemicals.

5 The skin consists of 3 main layers : Epidermis, dermis, subcutaneous tissue. The epidermis is the first barrier between us and the outside world. This layer consists of 3 types of cells; keratinocytes, melanocytes and langerhans cells. The dermis is the middle layer of the skin, the thickest of the skin layers and comprises a tight, sturdy mesh of collagen (type-I and III) and elastin fibers which are the critically important  
10 skin proteins. The dermis also consists of fibroblasts, capillaries, lymph nodes, sebaceous glands, sweat glands and hair follicles. The subcutaneous tissue is the innermost layer of the skin comprising mainly of adipocytes, acts as a shock absorber and heat insulator, protecting underlying tissues from cold and mechanical trauma.

15 Aging is a biological phenomenon which is symbolized by wrinkles and sagging skin. As a person ages, skin cells divide more slowly, and the inner skin, or dermis, starts to thin. Fat cells beneath the dermis begin to atrophy, and the underlying network of elastin and collagen fibers, which provides scaffolding for the surface layers, loosens and unravels. Skin loses its elasticity; when pressed, it no longer springs back to its  
20 initial position but instead sags and forms furrows. The skin's ability to retain moisture diminishes; the sweat- and oil-secreting glands atrophy, depriving the skin of their protective water-lipid emulsions. As a consequence, the skin becomes dry and scaly. In addition, the ability of the skin to repair itself diminishes with age, so wounds are slower to heal. Frown lines (those between the eyebrows) and crow's foot (lines that radiate from the corners of the eyes) appear to develop because of permanent small  
25 muscle contractions. Habitual facial expressions also form characteristic lines, and gravity exacerbates the situation, contributing to the formation of jowls and drooping eyelids. Since the skin represents the most visible organ of the aging, there is increasing interest in the physiology and reversal of wrinkles, elastoses and senile xerosis.  
30 Cutaneous aging is a complex phenomenon consisting of genetically determined intrinsic and extrinsic aging factors(Boni R, Burg G: Schweiz Med Wochenschr (2000) Sept 9; 130 (36): 1272-8).

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

Mainly, there are two biologically independent aging processes that occur simultaneously, which account for the major changes seen in skin over time.

1. Extrinsic aging or Photoaging/External Factors and
2. Innate or Intrinsic aging/Internal Factors

Extrinsic aging or Photoaging, which results when skin is exposed to the elements like Ultraviolet (UV) radiation, Chemical Pollutants, Allergens, Mechanical damage, etc. Extrinsic aging is primarily caused by ultraviolet radiation of the sun.

Intrinsic aging affects skin by slow, irreversible degeneration of tissue. The factors causing intrinsic aging are genetic, nervous (stresses), immune, hormone disorders and others. Intrinsic aging can be observed over the entire surface of the body, including skin protected from ultraviolet radiation of sun. The phenomenon of glycation as discussed above plays a serious part in intrinsic aging. Proteins from dermis, elastin and collagen react with sugars in the body, especially glucose to result in the binding together of collagen fibers and the synthesis of free radicals. This modifies the structure of the skin causing it to loose its suppleness and become more rigid. Thus, the most noticeable changes on facial skin result from a combination of intrinsic and extrinsic aging processes.

Basically two factors - free radicals and AGE formation are the prominent accelerators of skin wrinkles. The Maillard theory of Skin aging dates back to 1912 when Maillard found that reducing sugars such as glucose and ribose react with proteins to form brown pigments. The Maillard reaction is a series of complex reactions that cause the cross-linking of protein via the interaction of reducing sugars with amino groups of proteins to form stable Amadori products, which subsequently cross-link to form Advanced Glycation End products (AGE). Another property of critical biological significance is the observation that the Amadori products continue to cross-link and polymerize even in the absence of free glucose. Protein crosslink is important since it is responsible for deep wrinkling in the dermis. The formation of AGE crosslinks is also a natural part of the aging and all the processes where protein aging is a serious detriment. During the aging process reducing sugar chemically attaches to the skin's



WO 02/085897

PCT/IB02/01137

support proteins like elastin and collagen, causing them to become gradually rigid and slowing their renewal. This non-specific and non-enzymatic attachment of the sugar to collagen and elastin lead to the formation of AGE which continues to cross-link and polymerize even in the absence of free glucose. The studies on the role of AGEs in aging collagen using scanning force microscope reveal that in the presence of an increased concentration of AGEs, significant structural alterations have been observed in the collagen fibrils of old rats(Odeti P, Aragno L, et al. Gerontology (1998); 44 (4); 187-91). As a result of this aging process, collagen loses its elasticity and the skin develops wrinkles.

10

The covalent binding of glucose to the amino group of protein alone is not sufficient to account for structural changes observed in collagen. Oxygen radicals formed during glucose oxidation, and glycated protein oxidation may be involved directly in the formation of AGEs and collagen cross-linking. In vitro studies demonstrate that the presence of oxygen is indispensable for the advanced glycation and cross-linking of collagen. Antioxidative condition and free radical scavengers have been proven to inhibit or slow down the formation of AGEs and the cross-linking of collagen. It is also known that free radical scavengers are essential in protecting the epidermis from damage by free radicals generated both by environmental and endogenous factors (Pugliese PJ, Dermatol. Nurs (1998) Dec; 10 (6): 401-16; quiz 417-18).

20

Skin, which has a highly differentiated and certainly complex organizational structure, is particularly vulnerable to free radical damage because of its contact with oxygen and other environmental stimuli(Calabrese V, Scapagnini G et. al, Drugs Exp. Clin Res. (1999); 25(6): 281-7). Studies have proved that UV radiation increases the formation of AGEs on collagen, elastin and other skin proteins. It forms a vicious cycle by increasing the accumulation of AGEs on the skin as well as increased production of singlet oxygen and super oxide radicals, which damage the skin protein.

25

With recent years, substantial progress has been made in unraveling the underlying mechanisms of photoaging. Induction of matrix metalloproteinases as a consequence of activator protein (AP)- 1 and Nuclear factor (NF) -  $\kappa$ B activation as

30

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- well as mutations of mitochondrial DNA have been identified recently(Bernesburg M. et. al. Photodermatol. Photoimmunol. Photomed (2000) Dec: 16 (6): 238-44). In the early stage of glycation the condensation of reducing sugars such as glucose with amino groups of proteins generates UVA photo generated singlet oxygen free radicals. It is reported that AGE is an important factor for promoting photoaging in the skin via generation of active oxygen species involving  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$  and  $-OH$  (Masaki H. et. al., Biochem Biophys. Res. Commun. (1997) Jun 18: 235). On the basis of invitro fibroblast studies a possible mechanism is proposed in which AGEs under UVA irradiation generate active oxygen species involving  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$  and  $OH$  while the  $OH$  species place a harmful role in promoting cell damage (Hitoshi Masaki et. al. Biochimica et Biophysica Acta 1428 (1999) 45-56). These radicals disrupt the natural balance of the skin by stimulating the skin cells to synthesize metalloproteinases. The metalloproteinase enzymes degrade collagen without synthesizing anti-metalloproteinases that keeps a check on the skin protein degradation, which is a normal biological response. The unbalanced production of metalloproteinase over anti-metalloproteinases induced by singlet oxygen free radicals leads to break down of collagen and elastin of the skin. This is followed by imperfect wound repair of damaged collagenous matrix and accumulation of elastotic material, as a consequence the skin sags and wrinkles.
- Due to the exposure of AGEs to UV A radiations, the generation of super oxide anion gets enhanced. This is accomplished through cellular electron transfer chain in which UV A-AGEs energy enhances the passing of electrons onto ground state oxygen. This leads to enhanced formation of super oxide anion during Adenosine Triphosphate (ATP) synthesis. An enzyme super oxide dismutase converts the super oxide anion into hydrogen peroxide and oxygen. Finally, the catalytic action of iron and copper transforms hydrogen peroxide into toxic hydroxyl radical causes the degradation of skin collagen and elastin which is followed by imperfect wound healing and solar scar develop that photoage the skin.
- The shelves in the cosmetics market are full of products treating extrinsic aging, but there is still a vacuum for a product, which targets intrinsic aging by inhibiting AGE in skin support proteins.

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

The ability to inhibit the formation of Advanced Glycation End products (in skin support proteins, like collagen) along with AGE breaker activity and Free Radical Scavenging activity, carries with it significant implications in treatment of Skin aging and wrinkles etc.

5

Thus, using the molecules, which can alter the presence of AGE, it is possible to prevent the signs of skin aging and wrinkle formation etc., and using them for cosmetic applications.

Experience shows that skin aging and wrinkle formation occur in spite of good skin care. Hence, there is a need for development of an agent to prevent or treat aging of skin caused by formation of AGE. The compounds of the present invention are non-peptide, capable of modifying the AGE cross-link, formation in Collagen and Elastin. The compounds of the instant invention can be formulated along with other agents into a cosmetic preparation.

10

To prevent or delay skin wrinkles, it is important to inhibit formation of AGE, to reverse the already formed AGE as well as lower the oxidative stress by means of an antioxidant or free radical scavenger. Essentially a molecule that inhibits AGE; breaks AGE and slows down the formation of AGE and prevents collagen degradation, would be an ideal candidate for cosmeceuticals. The molecules of the instant invention exhibit the properties of being an AGE inhibitor and a potent AGE breaker well as free radical scavenger which make them most suitable for cosmetic applications.

15

Free radicals are atoms or molecules that have one or more unpaired electrons in their atomic structures and are highly reactive. Free radicals- reactive oxygen species (ROS)- are produced continuously in mammalian systems as a consequence of normal metabolic processes. Exogenous sources of ROS include exercise, pollution (especially cigarette smoke and car exhaust), alcohol, sunlight, and drugs (like anesthetics). Although free radicals have an important role in normal physiologic mechanisms, the excessive production of ROS results in oxidative stress- the terms usually applied to the outcome of oxidative damage to biologically important molecules, such as protein, lipids, and nucleic acids. Proteins have long been known to be susceptible to oxidation by ROS. Aromatic

20

25

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

amino acids like cysteine, and disulfide bonds are particularly vulnerable. All biological materials contain a variety of polyunsaturated fatty acids, which are predominantly located in membrane lipids. They are highly susceptible to damage by ROS.

5 The group of compounds known as antioxidants (also referred to as "free radical scavengers") is the major defense against oxidative stress. These compounds function to protect membrane and cytosolic components against damage from ROS. Primary antioxidants, which prevent the formation of new radical species, include enzyme systems such as superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GST P<sub>x</sub>). Secondary  
10 antioxidants trap radical species, thus preventing chain reactions, and include nutrients such as vitamin E, vitamin C, taurine and  $\beta$ -carotene. The final line of antioxidant defense is provided by the repair systems such as the enzyme methionine sulfoxide reductase that regenerates methionine residues within oxidized proteins and restores function.

15 Endogenous oxidative damage to cellular components, primarily proteins, lipids, and DNA is thought to contribute to the pathogenesis of numerous chronic diseases. The association between compromised antioxidant status, indices of oxidative damage, and clinical conditions like diabetes mellitus, asthma, chronic renal failure, hepatitis, colitis, atopic dermatitis, arthritis and various degenerative disorders is now well documented.  
20 There is considerable circumstantial evidence linking diminished antioxidant status including enzymes and nonenzymatic scavengers, to increased oxidative damage and disease severity.

25 There is need of the molecules with ability to break / inhibit the protein cross linking, in addition of having anti-oxidant activity so that apart from their use in several disease conditions where oxidative stress plays vital role in the pathogenesis, they can be effectively used for cosmetic applications as mentioned below:

- a) reversal and prevention of wrinkles,
- b) reversal and prevention of fine lines,
- 30 c) promotion of epidermal growth,
- d) photo protection of skin,
- e) reversal and prevention of skin discoloration,

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- f) reversal and prevention of age spots,
- g) conditioning and prevention of dry spot,
- h) reversal and prevention of stretch marks,
- i) reversal and prevention of blemishes,
- 5 j) skin care and conditioning,
- k) reversal and prevention of senile xerosis,
- l) conditioning and prevention of sun burns,
- m) preventing and reversing the loss of collagen,
- n) improving skin texture,
- 10 o) improving skin tone,
- p) enhancing of skin thickness,
- q) decreasing pore size,
- r) restoring skin luster,
- s) minimising signs of fatigue,
- 15 t) reducing acne,
- u) treatment of Telangiectasia and
- v) improving aesthetic appearance of hair and nails.

**Pharmaceutical Application of the Free-radical scavenging (anti-oxidant) property of the molecules.**

20 Apart from the use of the compounds for cosmetic applications based on their AGE-breaking / AGE inhibiting and free-radical scavenging activities, the latter activity of these compounds can be used in strategies directed at control of oxidative stress for effective management of conditions discussed below:

25 **Neuro-degenerative disorders such as Alzheimer's disease (A.D.), Parkinson's disease (P. D.), Huntington's disease (H.D.), Motor neuron disease (M.N.D.), Prion disease**

30 As people age, their antioxidant levels diminish and these low levels are directly linked to the many diseases associated with aging such as Alzheimer's and Parkinson's disease. One of the leading hypotheses is that oxidative stress induced by Relative Oxygen Species (ROS) damages essential components of the neurons, resulting ultimately in the neuronal death. Oxidative stress is involved in various divergent

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

events leading to neuronal damage, including an increase in membrane rigidity, DNA strand break, and impairment in glucose uptake. Several potential sources of oxidative stress in different neurodegenerative disorders have been well identified [Munch G, et al. 1998].

- 5 In A.D. mitochondrial dysfunction, amyloid beta mediated processes; transition metal accumulation and genetic factors are responsible for the redox imbalance [Smith MA, et al 2000].

- Point mutations in Superoxide Dismutase enzymes are known in the familial  
10 form of MND.

Disturbances of neuronal energy metabolism have been implicated as a pathogenetic mechanism for H.D. [Browne SE, et al. 1999]

- 15 **Diabetes and Diabetic Vascular Complications (DVCs)**

- The cause of oxidative stress in diabetes is not yet fully understood but is thought to be due to mitochondrial dysfunction, direct enzyme inhibition by hyperglycemia, auto-oxidation of glucose, and activation of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase. Oxidative stress in diabetes is also increased  
20 due to weakened defenses due to reduced endogenous antioxidants. The oxidative stress manifests itself as elevated concentrations of lipid peroxidation products, erythrocyte fragility, and decreases in the antioxidant enzyme systems (CAT, GSH Px, SOD). Recent studies also have shown a positive correlation between blood glucose  
25 concentration and oxidant-induced lymphocyte DNA damage [E.J. Harper The 24<sup>th</sup> Annual WALTHAM®/OSU SYMPOSIUM]

- ROS are generated during glucose oxidation and formation of advanced glycosylation end products (AGE). Evidence has accumulated indicating that the  
30 generation of ROS plays an important role in the development of DVCs. Many biochemical pathways associated with hyperglycemia such as advanced glycosylation, glucose auto oxidation, and polyol pathway can increase the production of free radicals.

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

Hyperglycemia in diabetic patients leads to excess auto-oxidation of glucose thereby reducing molecular oxygen and yielding oxidizing intermediates such as superoxide ions ( $O_2^-$ ), hydroxyl radicals ( $OH^\cdot$ ), and hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ). Free radicals accelerate the formation of advanced glycosylation end products (AGE), because  
5 fragmentation and conformational changes occurring during glycosylation and glucose oxidation have been shown to be dependent upon free radicals. AGEs in turn supply more free radicals, this process is termed as oxidative glycosylation or glycoxidation. These free radicals impair vascular relaxation by inactivating or quenching nitric oxide (NO) and also adversely affect the endothelial function. Evidence also suggests that  
10 Maillard reaction acts as an amplifier of oxidative damage in aging and diabetes [D. Guigliano et al, 1996].

#### Intestinal diseases

Oxidative stress is an important cause of tissue injury that occurs in  
15 inflammation and ischemia. Intestinal ischemia, radiation enteritis, inflammatory bowel disease, and promotion of gastric and colorectal cancers are some of the gastrointestinal conditions where oxidative stress is implicated in the pathogenesis.

#### Liver diseases

20 Alcoholic liver disease - Ethanol induces an increase in lipid peroxidation either by enhancing ROS or decreasing the level of endogenous antioxidants. Ethanol also induces variety of cytochrome P450 enzymes in microsomes and xanthine oxidases in cytosol. The role of these enzymes in the generation of oxidative stress has been well  
25 established in various studies [Joshi H, et al. 1997].

Chronic hepatitis C- Enhanced oxidative stress initiates a fibrogenesis cascade in the liver of patients with chronic hepatitis C. Evidences are coming up supporting an  
oxidative stress pathway leading to active fibrogenesis in chronic hepatitis C. This  
30 fibrogenesis cascade characteristic of severe chronic hepatitis C (e.g., oxidative stress, induction of c-myc, activation of stellate cells, and collagen gene expression) is stimulated by ROS.

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

### Cancers

Oxidative damage to DNA is a result of interaction of DNA with ROS, in particular the hydroxyl radical. The hydroxyl radicals produce multiple modifications in DNA. Oxidative attack by OH radical on the deoxyribose moiety leads to the release of free bases from DNA, generating strand breaks with various sugar modifications and simple abasic (AP) sites.

ROS also interact with and modify cellular protein, lipid, and DNA, which results in altered target cell function. The accumulation of oxidative damage has been implicated in both acute and chronic cell injury including possible participation in the formation of cancer. Acute oxidative injury may produce selective cell death and a compensatory increase in cell proliferation. This stimulus may result in the formation of newly initiated preneoplastic cells and/or enhance the selective clonal expansion of latent initiated preneoplastic cells. Similarly, sublethal acute oxidative injury may produce unrepaired DNA damage and result in the formation of new mutations and, potentially, new initiated cells. ROS, therefore, can have multiple effects in the initiation stage of carcinogenesis by mediating carcinogen activation, causing DNA damage, and interfering with the repair of the DNA damage.

Benefits of various antioxidants in preventing or treating following cancers have been extensively studied.

- 1) Lung cancer
- 2) Colorectal cancer
- 3) Cervical cancer
- 4) Breast cancer
- 5) Malignant melanoma

### Oxidative stress in cardiac diseases

Lifelong high levels of antioxidant nutrients are supposed to protect against the development of heart disease. High doses of antioxidants in the month following an



WO 02/085897

PCT/IB02/01137

acute heart attack have been shown to significantly reduce the number of deaths, as well as the extent of cardiac damage in non-fatal cases.

5 It is currently thought that increase in oxidative stress is involved in the pathophysiology of endothelial dysfunction that accompanies a number of cardiovascular risk factors including hypercholesterolemia, hypertension and cigarette smoking. It also plays a pivotal role in the evolution of clinical conditions such as atherosclerosis and heart failure. Oxidative stress can activate redox-sensitive kinase cascades and transcription factors such as NF $\kappa$ B and AP-1, with resulting increases in  
10 the expression of factors associated with an inflammatory response and cellular proliferation. There are three enzyme systems producing reactive oxygen species in the vascular wall: NADH/NADPH oxidase, xanthine oxidoreductase, and endothelial nitric oxide synthase (Zelba G. et. al, 2000, Rosenfeld ME, 1998).

15 Atherogenesis is regarded as the outcome of interactions among multiple stimuli. Endothelial dysfunction plays a key role in the development of atherosclerosis. Elevated homocysteine concentrations are associated with rapid onset of endothelial dysfunction, which is another mechanism by which increased oxidative stress contributes to atherosclerosis. Oxidation of low-density lipoprotein plays an important  
20 role at several steps in atherogenesis. Oxidative stress also activates NF $\kappa$ B, which induces expression of genes controlling cytokine expression and leukocyte adhesion to vascular wall. (Maxwell, et al. 1997).

25 Animal studies have provided evidence by suggesting that free radicals may promote thrombosis, directly damage vascular cells and other tissues, and interfere with vasomotor regulation with the clinical sequelae of myocardial infarction and ischemic stroke.

30 In tissues where oxygen supply becomes used up following ischemia, as in myocardial ischemia, the enzyme xanthine oxidase is changed to a form that has potential to reduce oxygen to superoxides. On readmission of oxygen e.g. by reperfusion there is a burst of free radical generation. ROS are formed at an accelerated rate in post-ischemic myocardium. Thus biochemical damage due to free radicals

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

contributes to the ischemic injury.

Oxidative stress also seems to be one of the mechanisms that may produce membrane defects and result in intracellular calcium overload, and cardiac contractile dysfunction in the stunned myocardium.

#### Macular degeneration and cataract

Oxidative damage to lens of the eye with increase in age has a major contribution in cataract formation. Macular degeneration is also being recognized as a consequence of oxidative damage.

#### HIV disease

Perturbation of anti-oxidant defense system has been observed in various tissues in HIV patients. Oxidative stress may contribute to several aspects of HIV disease pathogenesis such as viral replication, inflammatory response, and decreased immune cell proliferation, loss of immune function, apoptosis, chronic weight loss. Antioxidants may offer a promising treatment to HIV patients.

#### Chronic obstructive pulmonary diseases (COPD)

Alteration in the alveolar and lung metabolism of glutathione is widely recognized as a central feature of many inflammatory lung diseases including COPD. These changes are a result of the alteration in the gene expression of the gamma-glutamyl cysteine synthase (Gamma-GCS), the rate-limiting enzyme in glutathione synthesis. Oxidative stress is implicated in the pathogenesis of COPD, since it results in inactivation of anti proteinases, airspace epithelial injury, mucus hypersecretion, increased influx of neutrophils into the lungs, transcription factor activation and gene expression of pro-inflammatory mediators [MacNee W, et al. 2001].

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

#### Renal Disease

ROS have been implicated not only in the genesis of different forms of renal disease, predominantly experimentally induced glomerulonephritis, but also in different forms of acute renal failure.

#### Asthma

Although the pathogenesis of asthma is not fully defined, a typical feature is an increase in the number of inflammatory cells in the lung. Such cells generate ROS, which are involved in the pathophysiology of asthma, including airway smooth muscle contraction, increased airway reactivity, and increased vascular permeability.

#### Effect of antioxidant status on immunologic function

The immune system is particularly sensitive to oxidative stress, primarily because immune cells rely heavily on cell-to-cell communication to work effectively. Peroxidation of cell membranes compromises membrane integrity and disrupts intracellular signaling.

#### Cataract

Oxidative damage to lens of eye with increase in age has been a major contribution in cataract formation.

Thus, by scavenging the free radicals, the following diseases can be managed,

- 1) Neurodegenerative disorders
  - (a) Alzheimer's Disease
  - (b) Parkinson's Disease
  - (c) Huntington's Disease
  - (d) Motor Neuron Disease
  - (e) Prion Disease

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- 2) Diabetes and Diabetic Vascular Complications
- 3) Intestinal Diseases
- 5 (a) Intestinal Ischemia  
(b) Radiation Enteritis  
(c) Inflammatory Bowel Disease  
(d) Gastric and Colorectal Cancers
- 10 4) Liver Diseases  
(a) Alcoholic Liver Disease  
(b) Chronic Hepatitis C
- 15 5) Cancers  
(a) Lung Cancer  
(b) Colorectal Cancer  
(c) Cervical Cancer  
(d) Breast Cancer  
(e) Malignant Melanoma
- 20 6) Cardiac Diseases  
(a) Atherosclerosis  
(b) Myocardial Infarction  
(c) Ischemic Stroke
- 25 (d) Endothelial dysfunction
- 7) Ophthalmic Disorders  
(a) Cataract formation  
(b) Macular degeneration
- 30 8) HIV Disease

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- 9) Respiratory Diseases  
 (a) Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD)  
 (b) Asthma

- 5 10) Renal Diseases  
 (a) Glomerulonephritis  
 (b) Acute Renal failure

## SUMMARY OF THE INVENTION

10

The first objective of the present invention is to provide a new class of five membered heterocyclic ring compounds which are useful for the management of diabetes and aging related vascular complications and particularly in the treatment of complications of diabetes mellitus and other aging related conditions such as vascular and neurovascular complications including kidney disease, nerve damage, atherosclerosis, retinopathy, inflammatory disorders, immunological disorders, oxidative stress and dermatological & cosmetic indications. The invention also extends the method to reverse the discoloration of teeth resulting from nonenzymatic browning in the oral cavity which comprises administration of an amount effective to reverse the pre-formed advanced glycosylation crosslinks.

20

The second object of the present invention is to provide compounds of five membered heterocyclic ring compounds, which exhibit AGE breaking and inhibiting activities.

25

The third object of the present invention is to provide a method of preparation of compounds of five membered heterocyclic ring compounds, which exhibit AGE breaking and inhibiting activities.

30

The fourth object of the invention is to provide pharmaceutical compositions with a new class of compounds of five membered heterocyclic ring compounds, according to the invention and their pharmaceutically acceptable salts in combination with suitable carriers, solvents, excipients, diluents and other media normally employed

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

in preparing such compositions.

The fifth object of the invention is to provide a method of treatment of a diabetic patient by administration of the compounds of the invention, either singly or in combination with drugs for anti-diabetic therapy, or pharmaceutically acceptable salts thereof in required dosage in admixture with pharmaceutically acceptable diluent, solvent, excipients, carriers or other media as may be appropriate for the purpose.

The sixth object of the invention is to provide a new class of compounds having  
n) free radical scavenger activity b) AGE breaker activity and c) AGE inhibitor activity in the same molecule.

The seventh object of the invention is to provide a cosmetic composition comprising these compounds as active ingredients.

The eighth object of the invention is to provide a process for making the cosmetic composition.

The ninth object of the invention is to provide a method for cosmetic application by applying the cosmetic composition of the invention.

The tenth object of the invention is to provide a pharmaceutical composition useful for scavenging free-radicals from the body cells.

The eleventh object of the invention is to provide a method for scavenging free radicals from the body cells of a mammal.

The twelfth object of the invention is to provide a method of treatment of diseases caused by accumulation of free radicals in the body cells of a mammal.

The thirteenth object of the invention is to provide a method for inhibiting AGE and also a composition for inhibiting AGE in a mammal.

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

Another object of the invention is to provide a dialysis fluid useful for peritoneal dialysis of a diabetic patient.

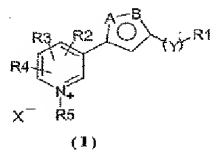
The invention also provides for a method of cosmetic treatment by applying the composition as above. The invention further provides a pharmaceutical composition useful for scavenging free radicals from the body cells of a mammal comprising the compound as defined above or its pharmaceutically acceptable salts in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent excipient or solvent.

The invention further provides a method of scavenging free radicals from the body cells of a mammal by administering the pharmaceutical composition as mentioned above or a method of treatment of diseases caused by accumulation of free radicals by administering the said composition.

The invention in addition provides a method for inhibiting AGE and a composition for inhibiting AGE by use of the compounds of invention.

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention provides a new class of AGE-breakers of formula I



wherein

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

R<sub>1</sub> is alkyl or aryl group;

Y is selected from the group consisting of sulfur, oxygen, nitrogen or alkyl;

A and B are independently selected from nitrogen, sulfur, oxygen or carbon to form heteroaromatic ring system;

- 5 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are independently selected from the group consisting of F, Cl, Br, I, OR<sub>7</sub>, NO<sub>2</sub>, alkyl, aryl including heteroaryl, formyl, acyl, C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, C(O)OR<sub>6</sub>, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, N=C(R<sub>6</sub>)(R<sub>7</sub>), SR<sub>6</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>alkyl, SO<sub>2</sub>aryl; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> might be optionally joined together to form a ring system;

- 10 If quaternized, R<sub>5</sub> is independently selected for the group consisting of alkyl or aryl; if not quaternized, R<sub>5</sub> is null, and X is null;

R<sub>6</sub> is independently selected from the group consisting of H, alkyl and aryl including heteroaryl provided R<sub>6</sub> might be different for R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> in the same compound;

- 15 R<sub>7</sub> is independently selected from the group consisting of H, alkyl and aryl including heteroaryl and in each case optionally different from substituent R<sub>6</sub>, provided R<sub>7</sub> might be different for R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> in the same compound;

- If quaternized, X is selected from group consisting of a halide ion, acetate ion, perchlorate ion, sulfonate ion, oxalate ion, citrate ion, tosylate ion, maleate ion, mesylate ion, carbonate ion, sulfite ion, phosphoric hydrogen ion, phosphonate ion, phosphate ion, BF<sub>4</sub><sup>-</sup> and PF<sub>6</sub><sup>-</sup> with proviso that when two alkyl groups are present on the same carbon or nitrogen, they are optionally linked together to form a cyclic structure.

25

As used herein, "alkyl" refers to an optionally substituted hydrocarbon group joined by single carbon-carbon bonds and having 1 to 8 carbon atoms joined together. The alkyl hydrocarbon group may be linear, branched or cyclic, saturated or unsaturated. The substituents are selected from F, Cl, Br, I, N, S, O and aryl. Preferably, no more than three substituents are present.

30

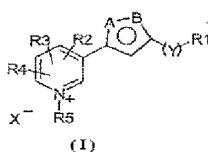


WO 02/085897

PCT/IB02/01137

As used herein "aryl" refers to an optionally substituted aromatic group with at least one ring having a conjugated pi- electron system, containing upto two conjugated or fused ring systems. Aryl includes carbocyclic aryl, heterocyclic aryl and biaryl groups, all of which may be optionally substituted. The substituents are selected from F, Cl, Br, I, N, S, O and straight chain or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hydrocarbon.

In a preferred embodiment the invention provides a new class of AGE breaker, AGE inhibitor and free radical scavengers of formula (I) and their pharmaceutically or cosmetically acceptable salts



wherein,

R<sub>1</sub> is hydrogen or selected from linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) alkenyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) cycloalkenyl, bicycloalkyl, bicycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl and wherein one or more heteroatoms when present are independently selected from O, N, or S and is optionally substituted, wherein the substituents are selected from a first group consisting of halogens, hydroxy, nitro, cyano, amino, oxo and oxime or from a second group consisting of linear or branched (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) alkyl, (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) cycloalkyl, alkylcycloalkyl, perhaloalkyl, perhalocycloalkyl, aryl, aralkyl, alkylaryl, alkylheteroaryl, aralkoxyalkyl, perhaloaryl, alkylheterocycloalkyl, heterocyclyloalkyl, padialoheterocyclyloalkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, alkylaryl, perhaloheteroaryl, acyl, alkoxyalkyl, thioalkyl and

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

C<sub>12</sub>alkenyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, perhalocycloalkyl, haloheterocycloalkyl, cyanoheterocycloalkyl, perhaloheterocycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkenyl, bicycloalkyl, bicycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, perhaloaryl, perhaloheteroaryl wherein substituents of said group are optionally substituted by R<sub>10</sub>;

5

R<sub>10</sub> is selected from halogen, hydroxy, nitro, cyano, amino, oxo, perhaloalkyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), or oxime;

X is selected from group comprising of a halide ion, acetate ion, perchlorate ion, sulfonate ion, oxalate ion, citrate ion, tosylate ion, maleate ion, mesylate ion, carbonate ion, sulfite ion, phosphoric hydrogen ion, phosphonate ion, phosphate ion, BF<sub>4</sub><sup>-</sup> and PF<sub>6</sub><sup>-</sup>

provided when the groups / substituents are present on same or adjacent carbon or nitrogen atoms they together may optionally form a five or a six or a seven membered ring optionally containing one or more double bonds and optionally containing one or more heteroatoms selected from O, N, or S.

The compounds of formula (I) as defined above, is understood to include their analogs, their tautomeric forms, their stereoisomers, their polymorphs, their pharmaceutically acceptable solvates and their cosmetically acceptable solvates.

The non-limiting examples of pharmaceutically / cosmetically acceptable salts of the compounds of this invention include but not limited to salts of the carboxylic acid moiety such as alkali metal salts like Li, Na and K salts; alkaline earth metal salts like Ca and Mg salts; salts of organic bases for example lysine, arginine, guanidine, diethanolamine, choline, and the like; ammonium or substituted ammonium salts and aluminium salts; salts may be acid addition salts for example sulfates, nitrates, phosphates, perchlorates, borates, hydrohalides, acetates, tartrates, maleates, citrates, succinates, palmoates, methanesulfonates, benzoates, salicylates, hydroxynaphthoates, benzensulfonates, ascorbates, glycerophosphates, ketoglutarates and the like.

The following novel compounds are suggested by way of example alone of the representative compounds of the general formula I as defined above and in no way

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

restrict the invention.

- a) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide (compound 1);
- 5 b) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl methyl) oxazol-5-yl] pyridinium bromide (compound 2);
- c) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-(1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethyl pyridinium-4-thio) methyl-pyrazol-5-yl] pyridinium dibromide. (compound 3);
- d) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-(1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide. (compound 4);
- 10 e) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)-1-(2-pyridyl)-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide. (compound 5);
- f) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl-1-pyridyl] pyrazol-5-yl] pyridinium bromide. (compound 6);
- 15 g) 1-(2-(cyclopropylamino)-2-oxoethyl) 3-[3-[(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl) methyl]-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide. (compound 7);
- h) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl]-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide. (compound 8);
- 20 i) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride. (compound 9);
- j) 3,5-bis- [1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-pyridinium-3-yl]-pyrazole dibromide. (compound 10);
- 25 k) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride. (compound 11);
- l) 1-(2-(5'-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride. (compound 12);
- m) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl) 3-[1-phenyl,3-[(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl) methyl] pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride. (compound 13);
- 30 n) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide. (compound 14);
- o) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl) 3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride (compound 15);

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- p) 1-(2-(4-benzyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide (compound 16);
- q) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride (compound 17);
- 5 r) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride (compound 18);
- s) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride (compound 19);
- 10 t) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride (compound 20);
- u) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride (compound 21);
- v) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride (compound 22);
- 15 w) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride (compound 23);
- x) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride (compound 24);
- y) 1-(2-(1-adamantylamino)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride (compound 25);
- 20 z) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)1-phenylpyrazol-5-yl]pyridinium bromide (compound 26);
- aa) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide (compound 27);
- 25 bb) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide (compound 28);
- cc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride (compound 29);
- 30 dd) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide (compound 30);
- ee) pyrazole 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride (compound 31);
- ff) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazole)

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- 1-yl)-5-yl] pyridinium chloride (compound 32);
- gg) 1-(2-(5-chloro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide (compound 33);
- 5 h) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride (compound 34);
- ii) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride (compound 35);
- jj) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium bromide (compound 36);
- 10 kk) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide (compound 37);
- ll) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride (compound 38);
- mm) 3-[(3-phenylethyl) pyrazol-5-yl] pyridine hydrochloride (compound 39);
- 15 nn) 3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridine hydrochloride (compound 40);
- oo) 3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl) pyrazol-5-yl] pyridine (compound 41);
- pp) 3-[(3-(2-cyclohexyl-ethyl)-pyrazol-5-yl] pyridine (compound 42);
- qq) 1-(2-naphthyl-2-oxo ethyl)-3[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide (compound 43);
- 20 rr) 1-(phenylethyl)-3[(3-phenyl methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride (compound 44);
- ss) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxo ethyl)-3[(3-(1-naphthyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride (compound 45);
- 25 tt) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3[3-(thiazyl-2-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride (compound 46);
- uu) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-phenyl ethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride (compound 47);
- vv) 1-(2-(5-methyl 2-thienyl)-2-oxo ethyl)-3-[(3-(3-phenoxy propyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride (compound 48);
- 30 ww) 1-(isopropyl)-3[(3-phenylethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium bromide (compound 49);
- xx) 1-(2-(5-methyl-2-thiazyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-biophenylethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride (compound 50);
- 40

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- yy) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3[(3-(4-methyl-indole-3-yl methyl) pyrazol-5-yl)pyridinium chloride (compound 51);
- 5 zz) 1-(2-naphthyl-2-oxo-ethyl)-3[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide (compound 52);
- aaa) 1-(2-(1,4 benzodioxane-6-yl-amino-2-oxoethyl)-3[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride (compound 53);
- 10 bbb) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxo ethyl)-3[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]-5 bromo-pyridinium chloride (compound 54);
- ccc) 1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethyl)-3[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]quinolinium chloride (compound 55) and
- 15 ddd) 3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]quinoline (compound 56) .

A compoundwise list of substituents of the above compounds in relation to the general structural formula (I) of the compounds as defined above is tabulated below :

20

Table - 1

Comp. No	R1	R2	R3	R4	R5	A	B	Y	X
1	Phenyl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Br
2	Phenyl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl	O	N	-CH <sub>2</sub>	-Br
3	Structure (a)	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl	NH	N	-CH <sub>2</sub> -S	-Br
4	Structure (b)	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Br
5	-	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl	N-(2-pyridyl)	N	-CH <sub>2</sub>	-Br
6	Structure (b)	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl	N-(2-pyridyl)	N	-CH <sub>2</sub>	-Br
7	Structure (b)	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-NH(Cyclopropyl)	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Cl

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

Comp. No	R1	R2	R3	R4	R5	A	B	Y	X
8	Structure (b)	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-(5-nitro-2-thienyl)	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Br
9	Phenyl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-NH(Cyclopropyl)	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Cl
10	Structure (c)	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl	NH	N	mult	-Br
11	Phenyl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl	N-(nphenyl)	N	-CH <sub>2</sub>	-Cl
12	Phenyl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-(5-methyl-thien-2-yl)	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Cl
13	Structure (b)	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl	N-(phenyl)	N	-CH <sub>2</sub>	-Cl
14	Phenyl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-phenyl	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Br
15	Phenyl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-NH(Cyclopropyl)	N-(phenyl)	N	-CH <sub>2</sub>	-Cl
16	Phenyl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-(4-benzyl-piperidin-1-yl)	NH	N	-CH <sub>2</sub> -O-	-Cl
17	Structure (b)	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-phenyl	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Cl
18	Structure (b)	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-(5-methyl-thien-2-yl)	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Cl
19	Phenyl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-phenyl	N-(phenyl)	N	-CH <sub>2</sub>	-Cl
20	Cyclohexyl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-(5-methyl-thien-2-yl)	NH	N	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-Cl

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

Comp. No	R1	R2	R3	R4	R5	A	B	Y	X
21	Cyclohexyl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-NH(Cyclopropyl)	NH	N	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-Cl
22	Cyclohexyl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-phenyl	NH	N	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-Cl
23	Phenyl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-NH(Cyclopropyl)	N-(cyclohexyl)	N	-CH <sub>2</sub> -	-Cl
24	Phenyl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl	NH	N	-CH <sub>2</sub> -O-	-Cl
25	Phenyl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-NH-(1-adenantyl)	NH	N	-CH <sub>2</sub> -	-Cl
26	Structure (b)	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-phenyl	N-phenyl	N	-CH <sub>2</sub> -	-Br
27	Structure (b)	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-(4-nitro-thien-2-yl)	N-(cyclohexyl)	N	-CH <sub>2</sub> -	-Br
28	Cyclohexyl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-(4-nitro-thien-2-yl)	NH	N	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-Br
29	Phenyl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl	N-phenyl	N	-CH <sub>2</sub> -O-	-Cl
30	Phenyl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-(4-nitro-thien-2-yl)	N-phenyl	N	-CH <sub>2</sub> -	-Br
31	Phenyl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-NH(Cyclopropyl)	NH	N	-CH <sub>2</sub> -O-	-Cl



WO 02/085897

PCT/IB02/01137

Comp. No	R1	R2	R3	R4	R5	A	B	Y	X
32	Structure (b)	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-NH(Cyclopropyl)	N-(cyclohexyl)	N	-CH <sub>2</sub> -O-	-Cl
33	Phenyl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-(5-chloro-thien-2-yl)	NH	N	-CH <sub>2</sub> -O-	-Br
34	Phenyl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-phenyl	N-phenyl	N	-CH <sub>2</sub> -O-	-Cl
35	Structure (b)	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl	N-(cyclohexyl)	N	-CH <sub>2</sub> -O-	-Cl
36	Phenyl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-NH(Cyclopropyl)	N-phenyl	N	-CH <sub>2</sub> -O-	-Cl
37	Cyclohexyl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl	N-phenyl	N	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-Cl
38	Phenyl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl	N-(cyclohexyl)	N	-CH <sub>2</sub> -O-	-Cl
39*	Phenyl	H	H	H	Null	NH	N	-CH <sub>2</sub> -O-	Null
40*	Phenyl	H	H	H	Null	NH	N	-CH <sub>2</sub> -O-	Null
41	Structure (b)	H	H	H	Null	NH	N	-CH <sub>2</sub> -O-	Null
42	Cyclohexyl	H	H	H	Null	NH	N	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Null

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

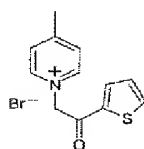
Comp. No	R1	R2	R3	R4	R5	A	B	Y	X
43	Phenyl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2-naphthyl	NH	N	-CH <sub>2</sub> -O-	-Br
44	Phenyl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -phenyl	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Cl
45	1-Naphthyl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Cl
46	2-Thienyl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2-phenyl	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Cl
47	Phenyl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-(5-methyl-thien-2-yl)	NH	N	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-Cl
48	Phenyl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-(5-methyl-thien-2-yl)	NH	N	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-	-Cl
49	Phenyl	H	H	H	Isopropyl	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Br
50	Phenyl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-(5-methyl-thien-2-yl)	NH	N	-CH <sub>2</sub> -S	-Cl
51	1-methyl-indole-3-yl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Cl
52	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2-naphthyl	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Br

WO 02/085897

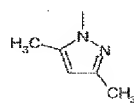
PCT/IB02/01137

Comp. No	R1	R2	R3	R4	R5	A	B	Y	X
53	Phenyl	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-NH-(3,4-ethylenedioxy-phenyl)	NH	N	-CH <sub>2</sub>	-Cl
54	Phenyl	H	5-Br	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl	NH	N	Null	-Cl
55	Phenyl	H	Benzene ring fused at 5,6 position	H	-CH <sub>2</sub> -C(O)-2-thienyl	NH	N	Null	-Cl
56	Phenyl	H	Benzene ring fused at 5,6 position	null	null	NH	N	Null	-Cl

\* Isolated in the form of HCl salt.

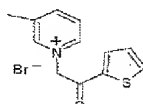


Structure (a)



Structure (b)

5



39

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

According to the embodiment of the present invention, the present compounds are used for the treatment of diabetic complications, and aging related vascular and neurovascular complications including kidney disease, nerve damage, atherosclerosis, retinopathy, inflammatory disorders, immunological disorders, oxidative stress, dermatological & cosmetic indications and colouration of teeth occurring due to the higher levels of preformed AGE. The increased levels of preformed AGE can be brought under control by breaking / inhibiting the AGE products using compounds mentioned in the invention.

10

The novel compounds of the invention of general formula I can be synthesized. One way to prepare the compounds is by reacting  $\alpha$ -substituted / unsubstituted acetyl pyridines with alkyl / aryl esters in the presence of a suitable base. Further, it is cyclized by various synthetic methods. If required, quaternization can be done with appropriate reagent by refluxing in alcoholic solvents like, methanol, ethanol, propanol, etc and high boiling solvents like toluene, xylene or DMF for 6 - 48 hrs. to give the desired compounds.

15

The examples of substituted pyridine derivatives which can be used for preparation of specific compounds of the invention are given below :

20

1. N,N'-bis(nicotinyl)hydrazine
2. 3-[(2-pyridyl)hydrazinocarbonyl]pyridine
3. 3-[2-methanesulfonyl]hydrazinocarbonyl]pyridine
4. 3-[(2-benzoyloxy)ethylaminocarbonyl]pyridine
- 25 5. 3-[(2-phenylsulfonyl)hydrazinocarbonyl]pyridine
6. 3-[(2-acetoxy)ethylloxycarbonyl]pyridine
7. 3-[(2-benzoyloxy)ethylloxycarbonyl]pyridine
8. 3-[(2-methoxy)ethylloxycarbonyl]pyridine
9. 3-[(2-phenylaminocarbonyl)hydrazinocarbonyl]pyridine
- 30 10. 3-[(2-acetoxy)ethylaminocarbonyl]pyridine
11. 3-[(2-(4-methylphenyl sulfonyl)hydrazinocarbonyl)]pyridine
12. 3-[(2-benzoyl)- hydrazino carbonyl]pyridine
13. 3-[(2-phenylmethane sulfonyl) hydrazino carbonyl]pyridine

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

14. 3-[(2-(3-cyclohexylpropanoyl)hydrazino carbonyl)pyridine
15. 3-[(2-methoxy)ethylaminocarbonyl]pyridine
16. 3-[1-oxo-1-(2-methoxycarbonyl)pyridyl]hydrazino pyridine

5 The examples of quaternizing agents, which may be used in the reaction, are given below:

1. 2-bromoacetyl thiophene
2. 2-chloroacetyl thiophene
3. phenacylbromide
- 10 4. phenacylchloride
5. 2,4-dichlorophenacylbromide
6. N-phenyl chloroacetamide
7. N-cyclopropyl chloroacetamide
8. ethylbromoacetate
- 15 9. bromo acetyl furan
10. N-isopropylchloroacetamide
11. N-chloroacetyl-2-pyrrolidinone
12. chloroacetic acid

20

#### In-vitro screening for AGE-breaking Activity

##### Example 1A

25 The in vitro AGE formation, studied in the laboratory, by incubating reducing sugar glucose, with protein bovine serum albumin, resulted in browning of solution and increase in the fluorescence. Fluorescence was used as the criteria to monitor the increased AGE formation.

#### Materials;

- 30 Bovine serum albumin (fraction V) (BSA)
- Glucose, analytical grade
- Phosphate buffered saline (PBS)
- Equipment:

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

Microplate ELISA Reader - Spectramax Plus (Molecular Devices, USA)

Microplate washer, (Bio -Tec Instruments, USA)

pH meter

Methods of experiment: Elisa (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)

- 5 160 mg/ml of protein, bovine serum albumin, BSA and 1.6M glucose sugar were dissolved in phosphate buffered saline, PBS. Sodium azide was added at 0.02% concentration as a preservative. The solution was filtered aseptically through a 0.22  $\mu$ m filter and kept for aging at 37°C for 16 weeks. After 16 weeks the solution was dialyzed against PBS, aliquoted and stored at - 20°C.

10

To determine the AGE breaking activity, 10  $\mu$ g/ml of the 16 weeks AGE-BSA was incubated with different concentrations of the test compounds at 37°C for 24 hours and AGE breaking activity of the test compounds by ELISA was determined.

- 15 ELISA was performed as follows:

1. Different concentrations of 16 weeks AGE-BSA were coated on a microtitre plate as standard. Each concentration is coated in triplicates.
2. The test samples were coated on microtitre plate at a concentration of 5  $\mu$ g. to 20 ng
- 20 per well in triplicates.
3. The plate was incubated at 37°C for one hour.
4. After incubation the plate was washed with PBST (PBS with 0.05% Tween 20).
5. Blocking with 5% skimmed milk in PBS at 37°C for one hour was done.
6. The plate was washed with PBST.
- 25 7. Primary antibody against AGE-BSA was added and the plate is incubated at 37°C for one hour.
8. The plate was washed with PBST
9. Secondary antibody anti rabbit HRPD (Horse-Radish Per Oxidase) conjugate was added and the plate is incubated at 37°C for one hour.
- 30 10. The plate was washed with PBST.
11. Colour development with OPD (orthophenylenediamine dihydrochloride) and hydrogen peroxide was done.
12. OD (optical density) at (450nm reading - 620nm reading) was measured after

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

incubation at 37°C for 15 minutes with Microplate ELISA Reader.

The breaker activity of the compounds were determined by the following formula:

$$\% \text{ Breaker activity} = \text{OD}_{450-620} \text{Control} - \text{OD}_{450-620} \text{Test}$$

$$\frac{\text{OD}_{450-620} \text{Control}}{\text{OD}_{450-620} \text{Control}} \times 100$$

$$\text{OD}_{450-620} \text{Control}$$

OD<sub>450-620</sub>Control= Absorbance of 20ng AGE-BSA after incubation at 37°C for 24 hours without test compound

OD<sub>450-620</sub>Test= Absorbance of 20ng AGE-BSA after incubation at 37°C for 24 hours with required concentration of test compound.

#### Example 1B

#### 15 Gel Permeation Chromatography based method

Gel Permeation Chromatography based method was used to determine AGE breaking activities of the compounds.

#### 20 Principle:

Separation by Gel Permeation Chromatography (GPC) depends on differences in the size, more precisely the hydrodynamic volume, of the proteins in a sample. The larger molecules do not enter the pores of the column particles and elute in void volume of the column ( $V_0$ ). The pores of a column particle are differentially accessible to smaller particles, depending on their size. This volume of the column is called ( $V_i$ ). The total accessible volume ( $V_t$ ) is the sum of the volume outside the particles ( $V_0$ ) and the volume accessible inside the particles ( $V_i$ ):

$$V_t = V_0 + V_i$$

Therefore, in a typical Gel Permeation Chromatography (GPC) run, high molecular weight molecules elute at a lower retention time whereas lower molecular weight molecules are retained for longer time. For the purpose of quantification, the area under

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

the curve for the respective molecule is recorded. The same principle has been applied in the in vitro screening of the molecules of instant invention. Highly cross-linked Advanced Glycosylated Endproducts (AGE) were prepared in vitro by incubating Bovine Serum Albumin (BSA) with glucose for a period of 16 weeks. The molecular weight of BSA and AGE-BSA differs significantly on a GPC column and hence, there is a very good resolution between the two. The reduction in the area of AGE-BSA incubated in the presence of AGE breaker as compared to that of control AGE-BSA (incubated in absence of AGE breaker) gives an estimate of the AGE breaker activity of the drug. In order to check the non-specific activity of the molecule, a similar experiment was repeated with BSA as well.

**Methodology:**

A known concentration of 16-week AGE-BSA was incubated with and without a predetermined concentration of the drug at 37°C for 24 hours in clean transparent glass test tubes. The solution without drug served as the control and the solution containing the drug was treated as the test sample.

Gel permeation chromatography was performed on equal volumes of control AGE - BSA preparation and solution of AGE - BSA treated with drug. Average areas of the two chromatograms were calculated.

Two major peaks were observed in the chromatogram of the control and treated AGE - BSA samples:

Peak I	= High molecular weight peak
Peak II	= Low molecular weight peak



WO 02/085897

PCT/IB02/01137

Peak I + Peak II = Total AGE - BSA

Calculations:

$$\begin{aligned}
 5 \quad \% \text{ Breakage in Peak I} &= 100 \cdot \frac{(\text{Average area of Peak I in treated sample})}{(\text{Average area of Peak I in control sample})} \times 100 \\
 10 \quad \% \text{ Breakage in Peak II} &= 100 \cdot \frac{(\text{Average area of Peak II in treated sample})}{(\text{Average area of Peak II in control sample})} \times 100 \\
 15 \quad \% \text{ Breakage Total} &= 100 \cdot \frac{(\text{Average area of peak I + Peak II in treated sample})}{(\text{Average area of peak I + Peak II in control sample})} \times 100
 \end{aligned}$$

Using representative compounds, the % AGE breaking activity was calculated and results recorded in Table 2 given below :

Table 2

Sample (Compound No.)	Concentration (uM)	%Breakage
Compound 7	1.0	51.72
Compound 8	5	85.31
Compound 11	5.0	76.84
Compound 12	10	89.23
Compound 13	10	81.05
Compound 14	10	58.14
Compound 15	10	80.03
Compound 16	10	95.51
Compound 17	10	52.27
Compound 18	5.0	52.97
Compound 19	10	91.22
Compound 21	10	93.43

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

Compound 22	10	100.00
Compound 23	10	53.29
Compound 24	10	97.72
Compound 25	5	98.89
Compound 26	10	42.37
Compound 27	10	86.98
Compound 31	10	45.72
Compound 34	10	100.0
Compound 35	10	66.66
Compound 37	10	85.45
Compound 40	10	66.06

Thus, compounds 7, 8, 11-19, 21-25, 27, 34, 35, 37 and 40 exhibits very good AGE breaking activity, of which the potency of compounds 8, 11-13, 15, 16, 19, 21, 22, 24, 25, 27, 34 and 37 are significantly of high order.

5

#### AGE Inhibiting Activity of the Compounds

Further in view of the ability of the compounds of the instant invention to prevent the onset of AGE formation by the inhibitory action now discovered, development of pathology condition caused by AGE could be prevented or reduced. The dual activities of the compounds as AGE breaker and also as AGE inhibitor make them even more useful for the disease related to aging and diabetic complications, kidney diseases, nerve damage, retinopathy, neuropathy, endothelial dysfunction, atherosclerosis, micro angiopathy, browning that occurs in the oral cavity like browning of tooth, alzheimer, arttrial compliance and distensibility, restenosis, abnormal tissue hindrance in peritoneal dialysis, erectile dysfunction and other dysfunction wherein the load of AGE on the cell is very crucial. In fact a triple action of the compounds (a) AGE breaker (b) AGE inhibitor (c) Free radical scavenger can be effectively utilized for reversal of prevention of several pathological conditions as well as reversal and prevention of cosmetic aspects of aging.

20

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

## Example 1C

## Test for AGE inhibiting activity.

The following method was used to determine the inhibitory effect of the test compounds

5

The following method was used to determine the inhibitory effect of the test compounds on Maillard reaction in-vitro. This method is adopted from US Patent No. 5, 514, 676 and European Patent No. 0 339 496 A2.

10

15

A solution of Bovine Serum Albumin (BSA), ribose and test compound was prepared in Phosphate Buffer Saline (PBS, pH 7.4) so as to have final concentration of BSA and ribose at 10mg/ml and 500mM respectively. Addition of compound was done in aseptic conditions. Sodium azide (0.02%) was also added in this solution in order to prevent microbial growth. A separate tube containing BSA, ribose and sodium azide in the same concentration and buffer as above, but without any test compound, was also incubated as positive control. After incubation at 37° C for 7 days, 40 micro litre sample from each tube was removed and diluted with PBS to have final concentration of BSA at 1mg/ml. The fluorescence of all the samples was measured at Excitation Maximum of 355nm and the Emission Maximum of 460nm using F-MAX Fluorimeter (Molecular Device, USA). In order to study the effect of test compound on fluorescence, freshly prepared compound solution was mixed with previously incubated positive control (i.e. BSA + ribose), so as to achieve same concentration of all the components as that of test samples.

20

The percent inhibition of test compound was measured as follows:

25

$$\% \text{ inhibition} = \frac{F4 - F3}{F4} \times 100$$

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

Where E3 = Fluorescence of BSA + ribose + compound,  
E4 is fluorescence of incubated (BSA + ribose) + freshly added test compound.

The representative compounds of general formula (I) have been tested for the activity as AGE inhibitor and the results recorded in Table 3 given below :

Table-3

Compound No.	Concentration	%Inhibition (Day 7)
Compound 6	10mM	66
Compound 10	2.5mM	75
Compound 11	1.25mM	32.9
Compound 13	10mM	57
Compound 17	2.5mM	57.43
Compound 18	5mM	79
Compound 19	5mM	64.23
Compound 22	2.5mM	51
Compound 24	5mM	82.5
Compound 26	5mM	61.45
Compound 29	5mM	55.22
Compound 34	5mM	60
Compound 35	10mM	73.8

10

**AGE Breakers:**

As shown in Table 2 , the compounds of the present invention are useful for breaking AGE. Hence, the compounds of the present invention can be used as a medicament in the treatment of diabetic complications and aging-related diseases, caused by accumulation of AGE. Also, these compounds can inhibit accumulation of AGE by breaking AGE, they can be used as a medicament for controlling and reducing the aggravation of disease conditions such as diabetes and aging related complications

15

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

caused by accumulation of AGE.

The increased burden of AGE in any given tissue is likely to result into a pathological condition, and by different mechanisms thereafter may lead the various disease conditions. Thus, reducing the tissue burden of AGE the compounds of the instant invention can reverse these conditions, and the prevention of AGE accumulation up to a critical mass may prevent the condition from occurring in the first place. Indeed, in chronic diabetes and in old age there is a gradual accumulation of AGE over a period of years (Yong Ming Li et al., 1996; Brownlee, 1995). The complications associated with such mammals occur as the tissue burden of AGE increases over a period of time. The increase in tissue burden of AGE over time could be prevented in newly diagnosed patients by administering AGE breaker or inhibitor compounds sufficiently early. This method would prevent and/or delay the development of complications listed above in these patients.

#### AGE Inhibitors:

As shown in Table 3, the compounds of the present invention are also useful for inhibiting AGE.

Thus, can be used as a medicament in the treatment of diabetic complications and aging-related diseases caused by accumulation of AGE, as these compounds can inhibit the formation of AGE. Furthermore, the compounds can inhibit accumulation of AGE by inhibiting formation of AGE and they can be used as a medicament for preventing the diseases such as diabetes and aging related complications caused by accumulation of AGE.

Hence, the conditions listed bellow arising due to formation of AGE can be prevented or treated by the compounds of General formula (I) for two reasons: firstly due

to their AGE breaking activity and secondly due to their AGE inhibiting activity. Infact,

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

both the biological activities contribute to control the following disease conditions :

1. vascular and neuro-vascular complications,
2. nephrological disorder,
- 5 3. neurological disorder,
4. atherosclerosis,
5. retinal disorder,
6. dermatological disorder,
7. non-enzymatic browning of oral cavity,
- 10 8. endothelial or other organ dysfunction ,
9. growth impairment,
10. inflammatory disorder,
11. immunological disorder,
12. oxidative stress,
- 15 13. aging and diabetic complication,
14. alzheimer disease,
15. restenosis, abnormal tissue hindrance in peritoneal dialysis,
16. abnormal tissue hindrance in peritoneal dialysis and
17. erectile dysfunction.

#### Example 1D

##### Free Radical Scavenging Activity:

This method measures the relative ability of free radical scavenging substances to scavenge the ABTS<sup>•+</sup> i.e. 2,2-Azino-bis-(3-ethyl benzo-thiazoline-6-sulfonate) radical cation as compared to a standard amount of standard or free radical scavengers antioxidants. Incubation of ABTS with Peroxidase (metmyoglobin) and hydrogen peroxide results in the production of radical cation ABTS<sup>•+</sup>. This species is blue-green in colour and can be detected at 730nm. Antioxidants or free radical scavengers in the added sample that causes suppression of the color to a degree that is proportional to their concentration.

##### Protocol:

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

**Preparation of Buffer solutions:**

a. Phosphate Citrate Buffer (pH 5.0): 48.5ml of 0.1M citric acid with sufficient 0.2M disodium hydrogen phosphate to produce 100 ml.

b. Phosphate Buffer Saline (PBS): Dissolve 40.0g of NaCl, 1.0g of KCl, 1.0g of  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  and 3.05g of  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  in 1 litre milli-Q water. Dilute 200ml of above solution to 1 litre with milli-Q water (pH 7.4-7.6).

**Preparation of ABTS Stock solution (2mM):**

1 tablet (10mg) was dissolved in phosphate citrate buffer (pH 5.0) to give a 2mM solution.

**Preparation of Horse Radish Peroxidase working solution:**

0.1 mg was dissolved in 10ml of phosphate buffer saline, 1ml of this solution was diluted to 100ml with PBS.

**Preparation of Hydrogen Peroxide (1.08mM) solution:**

12 $\mu$ l of Hydrogen Peroxide (30%w/v) was diluted to 100ml with PBS.

**Preparation of Drug solutions:**

0.1mM of stock solution of the drug was prepared which was serially diluted in PBS to get 0.05mM, 0.025mM and 0.0125mM solutions.

**Preparation of ABTS radical stock solution:**

To 2ml of ABTS stock solution, 1ml of horseradish Peroxidase working solution was added.

As soon as 2 ml of Hydrogen peroxide solution was added to the above solution, blue-green colour of the ABTS radicals appeared. This solution was incubated at 30°C for 30 min in order to ensure the completion reaction. Make up the volume to 10ml with PBS.

**Preparation of Control solution:**

900 $\mu$ l of ABTS radical stock solution were added to an eppendorf tube. To it were added 100 $\mu$ l of PBS solution.

**Preparation of Test solution:**

900 $\mu$ l of ABTS radical stock solutions were added to different eppendorf tubes. To it were added 100 $\mu$ l of various concentrations of drug solution.

**Measurement of absorbance (O.D):**

The absorbance of control and test samples was recorded immediately at 730nm taking PBS as blank.

**Calculation:**

The percent antioxidant activity was calculated according to the formula:

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

$$\% \text{ Antioxidant activity} = 100 - [\text{O.D of test sample} / \text{O.D of control} \times 100]$$

5 The results are tabulated in Table 4 below.

Table 4

Compound No.	Relative Free Radical Scavenging Activity (%) on ABTS			
	12.5 $\mu$ M	25.0 $\mu$ M	50.0 $\mu$ M	100.0 $\mu$ M
Compound 6	21.99	40.56	61.68	81.04
Compound 8	22.22	38.18	67.14	99.71
Compound 10	41.01	72.97	85.75	87.04
Compound 11	26.78	45.74	70.61	86.46
Compound 12	22.34	40.97	71.47	84.62
Compound 13	23.58	41.78	64.01	82.54
Compound 17	28.34	54.43	83.56	84.81
Compound 18	28.65	53.8	84.41	95.32
Compound 19	8.37	19.42	37.62	55.18
Compound 20	6.15	9.06	34.31	57.75
Compound 22	22.52	29.52	50.31	31.40
Compound 24	43.66	74.64	83.24	90.12
Compound 26	21.18	34.22	41.66	75.27
Compound 27	16.16	27.12	39.05	51.04
Compound 29	31.82	46.84	58.84	55.22
Compound 34	13.2	19.08	26.39	29.40
Compound 35	28.27	39.78	58.34	74.36
Compound 37	21.79	37.92	41.95	39.46
Compound 38	27.70	44.78	61.98	66.92

10 It is thus found that the compounds of general formula (I) as defined above are capable scavenging free radical, apart from inhibiting AGE and AGE breaker activities.



WO 02/085897

PCT/IB02/01137

Discussion of the test results on free radical scavaging activity:

5 (i) For Cosmetic Application

Apart from the AGE breaking and free radical scavenging activity of the compounds of the invention their potential to inhibit AGE make them ideal for different cosmetic applications as discussed above.

10

The compounds of present invention have thus demonstrated capability of breaking AGE cross links formed in proteins. The compounds also demonstrated the capability of quenching free radicals, which can cause irreversible damage to proteins nucleic acids, etc. The ability to reverse the formation of Advanced Glycation End products (in skin support protein, like collagen and hair proteins like keratin) in conjunction with free radical quenching, carries with it significant implications and make them useful in cosmetic applications.

The compounds of present invention improves the aesthetic appearance of skin by arresting the complications of skin at more than one crucial stages. It breaks the preformed Advanced Glycation End products (AGE) formed in skin's support proteins and delays intrinsic aging (C.Jeanmaire et.al., British Journal of Dermatology 2001:145:10-18). The compounds of present invention also quenches the free radicals generated by UV exposure, pollutants etc, in the skin thereby prevents extrinsic or photoaging. The free radical quenching will also prevent the irreversible damage caused to proteins and nucleic acid. Moreover, by virtue of free radical quenching, these compounds will reduce the load of free radicals generated by Performed AGE's. The reduction in oxidative stress will in turn reduce the formation of reactive intermediates involved in Amadori Product formation.

30

The glycation of proteins is a universal phenomenon, well known at the skin level. However, this phenomenon can also occur in other related parts such as the nails or the hair, particularly in the Keratin (EP1068864 A1 and EP 1110539A1).

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

The glycation of the dermal proteins, particularly the collagen, leads to adverse cosmetic effects for e.g. consequences that damage the skin, the same consequences can be expected as a result of glycation of proteins in skin related parts, such as the nails and /or the hair, and in all the protein system.

The present invention discloses the molecules with ability to break the protein cross linking. In addition, these molecules have shown to have free radical scavenging (anti-oxidant) activity and thus useful in several disease conditions where oxidative stress plays vital role in the pathogenesis besides their cosmetic applications as discussed above.

10 Thus, the compounds of the instant invention are effective for atleast one of the following applications:

- a) reversal and prevention of wrinkles,
- b) reversal and prevention of fine lines,
- c) promotion of epidermal growth,
- 15 d) photo protection of skin,
- e) reversal and prevention of skin discoloration,
- f) reversal and prevention of age spots,
- g) conditioning and prevention of dry spot,
- h) reversal and prevention of stretch marks,
- 20 i) reversal and prevention of blemishes,
- j) skin care and conditioning,
- k) reversal and prevention of senile xerosis,
- l) conditioning and prevention of sun burns,
- m) preventing and reversing the loss of collagen,
- 25 n) improving skin texture,
- o) improving skin tone,
- p) enhancing of skin thickness,
- q) decreasing pore size,
- r) restoring skin luster,
- 30 s) minimising signs of fatigue,
- t) reducing acne,
- u) treatment of Telangiectasia and

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

v) improving aesthetic appearance of hair and nails.

i) For Non-Cosmetic Application

5 Apart from the use of the compounds of General Formula (I) for cosmetic applications based on their AGE-breaking / AGE inhibiting and free-radical scavenging activities, the latter activity of these compounds can be used for control of oxidative stress for effective management of conditions.

10 The test compounds listed in the table above exhibit invitro free radical scavenging (antioxidant) activity. Excessive production of free radicals reactive oxidative species (ROS) results in oxidative stress. Therefore, these molecules would be very effective in reducing oxidative stress by their ability to trap ROS. Antioxidants (free radicals scavengers) are reported to be effective in the management of various diseases linked with oxidative stress selected from the group consisting of:

- 15 1) Neurodegenerative disorders  
(a) Alzheimer's Disease  
(b) Parkinson's Disease  
(c) Huntington's Disease  
(d) Motor Neuron Disease  
20 (e) Prion Disease
- 2) Diabetes and Diabetic Vascular Complications
- 25 3) Intestinal Diseases  
(a) Intestinal Ischemia  
(b) Radiation Enteritis  
(c) Inflammatory Bowel Disease  
(d) Gastric and Colorectal Cancers
- 30 4) Liver Diseases  
(a) Alcoholic Liver Disease  
(b) Chronic Hepatitis C

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- 5) Cancers  
(a) Lung Cancer  
(b) Colorectal Cancer  
5 (c) Cervical Cancer  
(d) Breast Cancer  
(e) Malignant Melanoma
- 6) Cardiac Diseases  
10 (a) Atherosclerosis  
(b) Myocardial Infarction  
(c) Ischemic Stroke  
(d) Endothelial dysfunction
- 7) Ophthalmic Disorders  
15 (a) Cataract formation  
(b) Macular degeneration
- 8) HIV Disease  
20
- 9) Respiratory Diseases  
(a) Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD)  
(b) Asthma
- 10) Renal Diseases  
25 (a) Glomerulonephritis  
(b) Acute Renal failure

**Preparation of the compounds of the present invention**

30

One possible non limiting method for preparing compounds of the present invention is given below :

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

The compounds of the present invention can be prepared according to the following steps

Step - 1 : Formation of 1,3 diketo compound

5 Step - 2 : Cyclization Reaction

Step - 3: Quaternization Reaction

The following examples give method of preparation of the specific compounds according to the invention as listed in Table 1 above.

10

Step - 1 : Formation of 1,3 diketo compound

#### Method 1

15 1, 3 Diketo compound can be prepared by reacting unsubstituted / substituted acetyl pyridines with alkyl/aryl esters in a suitable base

#### 4-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-1-pyridin-3-yl-butane-1, 3-dione

20 To a suspension of potassium tertiary butoxide (16.5gm, 0.147mole) in dry THF i.e. Tetrahydro furan (150ml) a mixture of 3-acetyl pyridine (18gm., 0.148mole) and ethyl-3, 5-dimethyl pyrazolyl acetate diluted in THF (100ml) was added at 5-10 °C under nitrogen atmosphere. Reaction mixture was then stirred at room temperature. (30 °C) for 6 hour. Then reaction mixture was poured into ice cold water with and pH was  
25 adjusted to ~4.0 with acetic acid and extracted with ethyl acetate (4x250ml). Combined organic layer was washed with saturated aqueous sodium chloride solution and finally organic layer was washed with water and dried over sodium sulphate. Ethyl acetate was concentrated w/v at 50°C to yield crude product. Further filtration with spatula in di ethyl ether yield a solid product. Separated solid was filtered and dried to  
30 yield required product.

Yield: 12.0gm

35 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 400 MHz) δ: 8.95 (1H,s), 8.75-8.73 (1H,d), 8.11-8.08 (1H,m), 7.42-7.39 (1H,m), 5.95 (1H,s), 5.78 (1H,s), 4.89 (2H,s), 2.28 (3H,s), 2.19 (3H,s).

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

MASS (m/z): 258,259

IR (KBr cm<sup>-1</sup>): 2924,1621,1557,1455

## 5 Method 2

Alternatively, 1,3 Diketo compound can be prepared by reacting unsubstituted / substituted aryl esters with unsubstituted / substituted aryl methyl ketone in a suitable  
10 base

## Preparation of 1-Phenyl-3-quinoline-3-yl-propane-1, 3-dione

15 A solution of ethyl-3-quinolinate (0.50gm, 0.0025mole) and acetophenone (0.30gm, 0.0025mole) was added to an ice-cold suspension of potassium tertiary butoxide in THF (5.0ml). The reaction mixture was stirred at room temp. for 2 hours, acidified with a dilute acetic acid (10%). The resulting solid was filtered, air dried and recrystallised from boiling ethyl acetate to yield the desired product as a pale yellow colour solid.

20 Yield: 0.20gm.

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>400MHz) δ:

25 9.58 (1H,s), 9.23 (1H,s), 8.25--8.13 (4H, m), 7.94 (1H, t), 7.77--7.62 (5H, m)

MASS (m/z): 272

## Step - 2 : Cyclization Reaction

30 3-[3-(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl methyl)-1-phenyl] pyrazol-5-yl] pyridine

To a stirred cold solution of 4-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-1-pyridin-3-yl-butane-1, 3-dione (0.8gm, 0.003mole) in methanol(30ml) phenyl hydrazine(0.6gm, 0.005mole) in methanol (10ml) was added slowly. Reaction mixture was stirred at room temperature (30°C) For 3 hours and this was concentrated under reduce pressure to yield crude oily product. The crude product was purified over silica gel column using ethylacetate: hexane (1:1) as an eluent to afford the required product as yellow colour solid.

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

Yield :0.6gm.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ:8.52-8.50(1H,d), 8.42(1H,s), 7.59-7.56(1H,m), 7.45-7.34(4H,m), 7.28-7.26(2H,m),  
5 6.57(1H,s), 5.83(1H,s), 5.23(2H,s), 2.31(3H,s), 2.09(3H,s).

MASS (m/z): 330,331,332

## 10 3-[3-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl-methyl) pyrazole-5-yl] pyridine

To a stirred cold solution of 4-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-1-pyridin-3-yl-butane-1, 3-dione (2.5gm.,0.0097mole)in methanol(70ml) hydrazine hydrate  
15 (3.0ml,0.06mole) was added slowly. Reaction mixture was stirred at room temperature (30°C) for 3 hours and concentrated under reduced pressure to get an oily material. Chilled water was added and reaction mixture scratched with spatula yielded a solid. Separated solid was filtered and recrystallised with methanol to yield a desire product.

20 Yield: 1.35gm.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 400MHz) δ:8.98-8.95(1H,d), 8.50-8.48(1H,d), 8.11(1H,s), 7.45-7.40(1H,d), 6.66-6.61(1H,d),  
25 5.81(1H,s), 5.21-5.14(2H,d), 2.28(3H,s), 2.07(3H,s).

MASS (m/z): 254,255

## 30 3-[3-((3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl methyl)-1-cyclohexyl) pyrazole-5-yl] pyridine

To a cold solution of trifluoroacetic acid (22.2gm.,0.20mole),1-(t-butoxy carbonyl) cyclohexyl hydrazine(5.0gm.,0.0236mole) was added and stirred at room  
temperature (30°C) for 30 minutes. Reaction mixture was concentrated under reduced  
pressure to yield a crude oily product. Water (10ml) was added to crude product and  
35 neutralized with saturated solution of sodium bicarbonate. The neutralized solution was extracted with ethylacetate (3x75ml). Combined organic layer was dried over sodium sulphate and concentrated under vacuum to yield a crude oily product (2.50gm.)

Further oily product (2.50gm.,0.022mole) dissolved in methanol(10ml)was  
40 added slowly to a solution of 4-(3,5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-1-pyridin-3-yl-butane-1,3-dione(2.0gm.,0.0078mole)in methanol(20ml). Reaction mixture was stirred at room

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

temperature (30°C) for 7 hours after that concentrated under reduced pressure to yield a brown colour oily product. Purification of crude product was done over silica gel column chromatography using 25%ethylacetate in hexane as eluent to afford the required product as white solid.

5

Yield: 0.96gm.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ:

8.65-8.63(1H,m), 7.85-7.82(1H,m), 7.54-7.51(1H,m), 6.15(1H,s), 5.8(1H,s), 5.13(2H,s),  
10 3.98(1H,m), 2.27(3H,s), 2.07(3H,s), 1.91-1.85(4H,m), 1.78-1.75(2H,m), 1.62-  
1.55(1H,m),  
1.27-1.16(3H,m)

MASS (m/z): 326,337,338

15

**Synthesis of 3-[3-(phenylmethyl)-isoxazol-5-yl]-pyridine**

A mixture of phenylnicotinoyl acetone 0.500g (0.0021 mol), isopropyl alcohol (5ml)  
20 and hydroxylamine free base (in 7ml methanol) was stirred at room temperature for 3  
days (72 hrs.). The reaction mixture was concentrated to dryness and purified by  
column chromatography using a mixture of ethylacetate and hexanes (3:1). The  
purified compound (oxime) was dissolved in IPA (10 ml) and to it was added 2 N HCl  
(4 drops). The reaction mixture was refluxed for 8 hrs. The reaction mixture is finally  
25 concentrated to dryness to yield the desired compound as a pale yellow solid;

Yield: 0.216gm.

30

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ:

9.01 (1H, s), 8.69 (1H, d), 8.29 (1H, d), 7.56 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 5H), 6.46 (1H, s),  
4.11 (2H, s)

MASS (m/z): 237 (M<sup>+</sup> + 1)

35

**Step - 3: Quaternization Reaction**

Quaternization of the substituted pyridine can be done with a quaternizing reagent  
40 in an alcoholic and/or high boiling solvent under reflux for 6 - 48 hrs. to give the  
desired compound if required.



WO 02/085897

PCT/IB02/01137

## Example 2

1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide, (Compound 4)

To a suspension of 3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl) pyrazole-5-yl] pyridine (0.5gm., 0.002mole) in IPA (35ml)  $\alpha$ -bromo 2-nonyl tinophene (0.46gm., 0.002mole) was added. Reaction mixture was refluxed for 6 hours. Further cool to room temperature (30°C). The solid separated was filtered and recrystallised using methanol and ethylacetate mixture to yield the required compound as a white solid.

Yield: 0.51gm.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$ : 13.66(1H,s), 9.49(1H,s), 9.03-9.01(1H,d), 8.89-8.88(1H,d), 8.26-8.21(3H,m), 7.43-7.41(1H,t), 6.77(1H,s), 6.39(2H,s), 5.84(1H,s), 5.27(2H,s), 2.27(3H,s), 2.08(3H,s), MASS (m/z): 378, 379, 380

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1676, 1638, 1591

The compounds of the invention as identified by their physico chemical data given in example 3 - 57 below have been prepared by following the above synthetic method.

## Example 3

1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide.

(Compound 1)

Yield: 51 %

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1656, 1637, 1572

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$ : 13.44(1H,s), 9.46(1H,s), 8.98(1H,d), 8.86(1H,d), 8.24 (3H,m), 7.41(1H,t), 7.34-7.30(5H,m), 6.69(1H,s), 6.38(2H,s), 4.06(2H,s)

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

MASS (m/z): 360,361,362,363

## Example 4

5 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(5-phenyl methyl) oxazol-3-yl] pyridinium bromide  
(Compound 2)

Yield: 36%

IR (KBr, cm): 1747, 1671, 1456

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ: 9.65 (1H, s), 9.12 – 9.08 (2H, m) 8.39 (1H, t) 8.26 –  
10 8.23 (2H, m), 7.42 (1H, m) 7.38 0 7.33 (5H, m), 7.23 (1H, s) 6.40 (2H, s), 4.15 (2H, s)  
MASS (m/z): 361, 362, 363

## Example 5

15 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-[(1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethyl pyridinium-4-thio)  
methyl-pyrazol-5-yl] pyridinium dibromide.  
(Compound 3)

Yield: 71%

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 1666, 1500, 1451

20 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 13.81(1H,s), 9.54(1H,s), 9.03-9.01(1H,d), 8.93-  
8.91(1H,d), 8.71-8.69(2H,d), 8.30-8.13(7H,m), 7.44-7.39(2H,m), 7.09(1H,s),  
6.42(2H,s), 6.21(2H,s), 4.84(2H,s)  
MASS (m/z): 517,518,519,520

25

## Example 6

1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)-1-(2-pyridyl)-pyrazol-5-yl ]-  
pyridinium bromide.  
(Compound 5)

Yield: 22%

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1671,1585,1550

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ:  
9.24(1H,s), 8.96-8.95(1H,d), 8.24-8.21(2H,m), 8.19-8.18(1H,d), 8.15-8.14(1H,d), 8.07-  
8.02(1H,m), 7.97-7.95(1H,d), 7.41-7.31(6H,m), 7.25-7.22(1H,m), 6.76(1H,s),  
35 6.32(2H,s), 4.08(2H,s)  
MASS (m/z): 437,438,440

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

## Example 7

1-[2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl]-3-[3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl-1-(2-pyridyl)]  
pyrazol-5-yl] pyridinium bromide.

5 (Compound 6)

Yield: 31%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3418, 3069, 2929, 1670, 1507, 1470 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ :

9.25(1H,s), 8.97-8.95(1H,d), 8.61-8.59(1H,d), 8.24-8.16(4H,m), 8.09-8.05(1H,m), 7.94-  
7.92(1H,d), 7.42-7.39(2H,m), 6.72(1H,s), 6.33(2H,s), 5.85(1H,s), 5.31(2H,s),  
2.33(3H,s), 2.08(3H,s)

MASS (m/z): 455, 456, 457, 458

## Example 8

15 1-[2-(Cyclopropylamino)- 2-oxoethyl] 3-[3-(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl) methyl]-  
pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide.

(Compound 7)

Yield: 59%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3373, 3064, 1667, 157720  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ :

13.69(1H,s), 9.41(1H,s), 8.95(1H,d), 8.55(1H,d), 8.54(1H,d), 8.16(1H,t), 6.80(1H,s),  
5.84(1H,s), 5.39(2H,s), 5.26(2H,s), 3.89-3.82(1H,m), 2.27(3H,s), 2.08(3H,s),  
1.12(4H,d)

MASS (m/z): 353, 354, 355

25

## Example 9

1-[2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl]-3-[3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl]-  
pyrazol-5-yl]- pyridinium bromide.

30 (Compound 8)

Yield: 24%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ:

13.70 (1H, s), 9.47 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.03 (1H, d), 8.87-8.85 (2H, m), 8.26 (1H, t), 6.77 (1H, s), 6.42 (2H, s), 5.84 (1H, s), 5.27 (2H, s), 2.27 (3H, s), 2.07 (3H, s),

5 MASS (m/z): 423, 424

## Example 10

1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride.

10 (Compound 9)

Yield: 36%

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3653, 3436, 3061, 1674, 1567, 1479<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ:13.46(1H, s), 9.37(1H, s), 8.93(1H, d), 8.82(1H, d), 8.72-8.71(1H, d), 8.19-8.14(1H, t),  
15 7.36-7.23(5H, m), 6.72(1H, s), 5.38(2H, s), 4.06(2H, s), 2.71-2.66(1H, m), 0.70-0.66(2H, m), 0.50-0.45(2H, m)

MASS (m/z): 333, 334, 335

## Example 11

20 3,5-Bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-pyridinium-3-yl]-pyrazole dibromide.  
(Compound 10)

Yield: 34%

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3425, 3088, 2927, 1673, 1505, 1407.<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ:

25 9.66(2H, s), 9.09-9.02(4H, m), 8.41(2H, bs), 8.27-8.26(4H, m), 7.66(1H, s), 7.45-7.43(2H, t), 6.47(4H, s)

MASS (m/z): 471, 472, 473, 474

## Example 12

30 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride.

(Compound 11)

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

Yield: 42%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3302, 3029, 1672, 1503. $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ :

9.20(1H,s), 8.94-8.93(1H,d), 8.24-8.20(3H,m), 8.16-8.13(1H,m), 7.50-7.31(10H,m),  
5 7.25-7.23(1H,m), 6.73(1H,s), 6.32(2H,s), 4.06(2H,s)

MASS (m/z): 436, 437, 438, 439, 440

**Example 13**

1-(2-(5-Methyl-2-Thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]  
10 pyridinium chloride,  
(Compound 12)

Yield: 44%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3745, 1654, 1518, 1455. $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ :

13.52(1H,s), 9.48(1H,s), 8.99-8.97(1H,d), 8.90-8.88(1H,d), 8.24-8.21(1H,t), 8.04-  
15 8.03(1H,d), 7.35-7.22(5H,m), 7.14-7.13(1H,d), 6.70(1H,s), 6.36(2H,s), 4.07(2H,s),  
2.59(3H,s)

MASS (m/z): 374, 375, 376, 377

**Example 14**

1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-phenyl, 3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl]]  
pyrazol-5-yl-pyridinium chloride  
(Compound 13)

Yield: 27%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ :

9.22(1H,s), 8.95-8.93(1H,d), 8.25-8.21(3H,m), 8.16-8.12(1H,m), 7.64-7.60(1H,m),  
7.50-7.46(2H,m), 7.42-7.36(3H,m), 6.71(1H,s), 6.33(2H,s), 5.84(1H,s), 5.28(2H,s),  
30 2.29(3H,s), 2.08(3H,s)

MASS (m/z): 454, 455, 456, 457, 458.

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

## Example 15

1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide.  
(Compound 14)

5 Yield: 14%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3746, 3099, 1691, 1518. $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ :

13.44(1H,s), 9.45(1H,s), 9.01-8.99(1H,d), 8.85-8.84(1H,d), 8.26-8.23(1H,t), 8.07-  
8.06(2H,d), 7.82-7.78(1H,t), 7.69-7.65(2H,t), 7.36-7.21(5H,m), 6.68(1H,s), 6.45(2H,s),  
4.07(2H,s).

10 MASS (m/z): 354, 355

## Example 16

1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]-  
pyridinium chloride.  
(Compound 15)

15 Yield: 7%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3395, 3026, 1689, 1503. $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ :

20 9.15(1H,s), 8.86(1H,s), 8.71(1H,s), 8.14-8.05(2H,m), 7.44-7.23(10H,m), 6.74(1H,s),  
5.31(2H,s), 4.05(2H,s), 2.66(1H,s), 0.68-0.67(2H,s), 0.46(2H,s).

MASS (m/z): 409, 410, 411, 412

## Example 17

25 1-(2-(4-Benzyl-1-piperidiny)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]-  
pyridinium bromide.  
(Compound 16)

Yield:

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3060, 1656, 159430  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ :

13.84(1H,s), 9.45(1H,s), 8.98(1H,d), 8.83(1H,d), 8.21(1H,t), 7.35-7.27(4H,m), 7.23-  
7.19(3H,m), 7.09-7.04(3H,m), 6.98(1H,t), 5.83-5.73 (2H,m), 5.21(2H,s), 4.29(1H,d),

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

3.75(1H,d), 3.17-3.0(1H,m), 2.69-2.63(1H,m), 2.56(2H,d), 1.99-1.84(1H,m), 1.72-1.60(2H,m), 1.36-1.28(1H,m), 1.10-1.04(1H,m)

MASS (m/z): 467,468,469

#### 5 Example 18

1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride.

(Compound 17)

Yield: 24%

10 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3049,2994,1692,1552.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ:

13.76(1H,s), 9.50(1H,s), 9.03-9.02(1H,d), 8.90-8.88(1H,d), 8.26(1H,bs), 8.08-8.06(2H,d), 7.81-7.78(1H,m), 7.68-7.65(2H,m), 6.75(1H,s), 6.49(2H,s), 5.83(1H,s), 5.26(2H,s), 2.26(3H,s), 2.06(3H,s).

15 MASS (m/z): 372,373,374.

#### Example 19

1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl) methyl)pyrazol-5-yl] pyridinium chloride..

20 (Compound 18)

Yield: 34%

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3322,2923,1659,1552.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ:

13.71(1H,s), 9.48(1H,s), 9.01-8.99(1H,d), 8.89-8.87(1H,d), 8.23(1H,bs), 8.04-8.03(1H,d), 7.13(1H,s), 6.76(1H,s), 6.33(2H,s), 5.83(1H,s), 5.26(2H,s), 2.58(3H,s), 2.26(3H,s), 2.07(3H,s)

MASS (m/z): 392,393,394,395

#### Example 20

30 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride.

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

## (Compound 19)

Yield: 63%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3351, 3235, 3030, 1694, 1504. $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ :

5 9.17(1H,s), 8.93-8.91(1H,d), 8.25-8.23(1H,d), 8.17-8.14(1H,t), 8.06-8.04(2H,d), 7.81-7.78(1H,t), 7.68-7.64(2H,t), 7.49-7.44(3H,m), 7.38-7.30(6H,m), 7.24-7.20(1H,m), 6.72(1H,s), 6.40(2H,s), 4.05(2H,s).

MASS (m/z): 430, 431, 432

10

## Example 21

1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexyl ethyl)pyrazol-5-yl)pyridinium chloride..

(Compound 20)

15 Yield: 90%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3072, 2920, 1658, 1519, 1450 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ :

13.33(1H,s), 9.52(1H,s), 8.99-8.97(1H,d), 8.92-8.90(1H,d), 8.26-8.22(1H,t), 8.06-8.05(1H,d), 7.14(1H,s), 6.76(1H,s), 6.40(2H,s), 2.71-2.67(2H,t), 2.59(3H,s), 1.75-1.63(5H,m), 1.57-1.52(2H,q), 1.24-1.16(6H,m), 0.95-0.90(2H,m).

MASS (m/z): 394, 395, 396

## Example 22

25 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl)pyridinium chloride.

(Compound 21)

Yield: 39%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3174, 2923, 1682, 1548.30  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ :

13.25(1H,s), 9.40(1H,s), 8.94-8.91(1H,d), 8.85-8.84(1H,d), 8.60-8.58(1H,d), 8.18-8.15(1H,m), 6.79(1H,s), 5.43(2H,s), 3.90-3.85(1H,m), 2.71-2.67(2H,t), 1.75-



WO 02/085897

PCT/IB02/01137

1.63(5H,m), 1.58-1.52(2H,q), 1.24-1.12(8H,m), 0.96-0.88(2H,m)  
 MASS (m/z): 355,356,357.

## Example 23

5 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium  
 chloride.

(Compound 22)

Yield: 65%

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3059,2924,1698,1519.

10 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ:

13.26(1H,s), 9.49(1H,s), 9.00-8.98(1H,d), 8.88-8.86(1H,d), 8.28-8.24(1H,m), 8.09-  
 8.07(2H,d), 7.83-7.79(1H,s), 7.70-7.66(2H,t), 6.75(1H,s), 6.50(2H,s), 2.69(2H,t), 1.75-  
 1.61(5H,m), 1.58-1.52(2H,q), 1.27-1.08(4H,m), 0.96-0.88(2H,m).

MASS (m/z): 374,375,376

15

## Example 24

1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]  
 pyridinium chloride.

(Compound 23)

20 Yield: 9%

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3165,2994,1662,1500,1452.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ:

9.11(1H,s), 9.01-9.00(1H,d), 8.69-8.67(1H,d), 8.60-8.58(1H,d), 8.27-8.24(1H,m), 7.33-  
 7.29(4H,m), 7.22-7.19(1H,m), 6.38(1H,s), 5.42 (2H,s), 4.08-4.02(1H,m), 3.96(2H,s),  
 25 3.91-3.85(1H,m), 1.89(4H,bs), 1.78-1.75(2H,d), 1.64-1.61(1H,d), 1.41(2H,bs), 1.21-  
 1.16(1H,m), 1.13-1.12(4H,d)

MASS (m/z): 417,418,419

## Example 25

30 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium  
 chloride.

(Compound 24)

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

Yield: 18%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3060, 2957, 1665, 1595, 1491. $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ :

13.32(1H,s), 9.55(1H,s), 9.06-9.04(1H,d), 8.93-8.91(1H,d), 8.30-8.22(3H,m), 7.44-  
7.43(1H,m), 7.35-7.31(2H,m), 7.08-7.05(3H,m), 7.01-6.97(1H,m), 6.43(2H,s),  
5.22(2H,s)

MASS ( $m/z$ ): 376, 377, 378

## Example 26

1-{2-(1-Adamantylamino-2-oxoethyl)}-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]  
pyridinium chloride.  
(Compound 25)

Yield: 27%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3060, 2908, 1679, 1554. $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ :

13.45(1H,s), 9.35(1H,s), 8.91(1H,d), 8.80(1H,d), 8.20(1H,s), 8.14(1H,t),  
7.35-7.31(5H,m), 6.74(1H,s), 5.36(2H,s), 4.07(2H,s), 2.02-1.95(9H,m), 1.62(6H,s)  
MASS ( $m/z$ ): 427, 428, 429

## Example 27

1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)1-phenyl-  
pyrazol-5-yl] pyridinium bromide.  
(Compound 26)

Yield: 47%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3410, 3035, 2943, 1693, 1500. $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ :

9.19(1H,s), 8.93-8.91(1H,d), 8.25-8.23(1H,d), 8.18-8.14(1H,m), 8.07-8.05(2H,m), 7.82-  
7.79(1H,m), 7.69-7.64(2H,m), 7.53-7.47(3H,m), 7.40-7.37(2H,m), 6.71(1H,s),  
6.40(2H,s), 5.84-5.83(1H,s), 5.28(2H,s), 2.29(3H,s), 2.08(3H,s)

MASS ( $m/z$ ): 448, 449

## Example 28

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide.

(Compound 27)

Yield: 56%

5 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3421, 3032, 2935, 1688, 1541.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ :

9.30(1H,d), 9.14(1H,s), 9.04-9.02(1H,d), 8.87-8.86(1H,d), 8.79-8.77(1H,d), 8.38-8.35(1H,m), 6.46(2H,s), 6.36(1H,s), 5.82(1H,s), 5.18(2H,s), 4.15-4.10(1H,m), 2.25(3H,s), 2.07(3H,s), 1.90-1.84(4H,m), 1.81-1.77(2H,d), 1.66-1.63(1H,d), 1.38-1.19(3H,m).

10 MASS ( $m/z$ ): 505, 506, 507

#### Example 29

15 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl) pyridinium bromide.

(Compound 28)

Yield: 48%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3078, 3005, 1695, 1541, 1339

20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ :

13.24(1H,s), 9.48(1H,s), 9.30(1H,s), 9.0(1H,d), 8.87-8.84(2H,m), 8.27(1H,t), 6.76(1H,s), 6.46(2H,s), 2.69(2H,t), 1.99-1.61(5H,m), 1.58-1.52(2H,q), 1.26-1.12(4H,m), 0.96-0.87(2H,m)

MASS ( $m/z$ ): 425

25

#### Example 30

1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride.

(Compound 29)

30 Yield: 16%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3347, 3022, 2906, 1682, 1503

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ :

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

9.3(1H,s), 9.0(1H,s), 8.29-8.24(4H,m), 7.6-7.3(8H,m), 7.0(3H,s), 6.97(1H,s),  
6.38(2H,s), 5.2(2H,s)

MASS (m/z): 452,453,454

# Example 31

1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]  
pyridinium bromide

(Compound 30)

Yield: 23%

10 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3092,3003,2932,1687,1509

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ :

9.298(1H,s), 9.16(1H,s), 8.917(1H,d), 8.85-8.84(1H,m), 8.54(1H,d), 8.17-8.14(1H,m),  
7.50-7.45(3H,m), 7.39-7.31(6H,m), 7.25-7.22(1H,m), 6.7(1H,s), 6.357(2H,s), 4.0(2H,s)

MASS (m/z): 481,482

15

# Example 32

1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]  
pyridinium chloride

(Compound 31)

20 Yield: 34%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3647,3420,3227,2958,1675

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ :

13.82(1H,s), 9.46(1H,s), 8.98(1H,s), 8.87(1H,d), 8.77(1H,m) (1H,d), 8.207(1H,t),  
7.33(2H,t), 7.1(1H,s), 7.059(2H,t), 6.98(1H,t), 5.4(2H,s), 5.21(2H,s), 2.7-2.68(1H,m),

25 0.715-0.685(2H,m), 0.55-0.50(2H,m)

MASS (m/z): 349,350,351

# Example 33

1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethyl pyrazol-1-  
yl)methyl) pyrazole-5-yl] pyridinium chloride

30 (Compound 32)

Yield: 41%

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3425, 3174, 2938, 1658, 1500 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ :

9.1(1H,s), 9.02(1H,d), 8.88(1H,d), 8.86(1H,d), 8.273(1H,t), 6.36-6.34(1H,s), 5.8(1H,s),  
 5.4(2H,s), 5.18(2H,s), 4.13-4.079(1H,m), 2.7-2.68(1H,m), 2.26(3H,s), 2.074(3H,s),  
 1.99-1.75(6H,m), 1.64-1.61(1H,m), 1.34-1.31(2H,m), 1.24-1.17(1H,m), 0.70-  
 0.69(2H,m), 0.50-0.49(2H,m)

MASS ( $m/z$ ): 433, 434, 435

## Example 34

15 1-(2-(5-Chloro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide.

(Compound 33)

Yield: 74%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2853, 2682, 1674, 1594 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ :

13.8(1H,s), 9.53(1H,s), 9.03(1H,d), 8.89(1H,d), 8.3-8.26(1H,m), 8.16(1H,d), 7.5(1H,d),  
 7.33(2H,t), 7.08(3H,t), 6.98(1H,t), 6.38(2H,s), 5.2(2H,s)

MASS ( $m/z$ ): 410, 412, 413

## 20 Example 35

1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride

(Compound 34)

Yield: 25%

25 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3020, 2905, 1701, 1634, 1595 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ :

9.23(1H,s), 8.96(1H,d), 8.33(1H,d), 8.21(1H,t), 8.07(2H,d), 7.81(1H,t), 7.68(2H,t),  
 7.51-7.50(3H,m), 7.41(2H,d), 7.32(2H,t), 7.08-7.06(3H,m), 6.97(1H,t), 6.42(2H,s),  
 5.21(2H,s)

30 MASS ( $m/z$ ): 446, 447

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

## Example 36

1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methylpyrazol-5-yl] pyridinium chloride,

(Compound 35)

5 Yield: 26%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3422, 2937, 1678, 1505, 1251 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ :

9.17(1H,s), 9.05(1H,d), 8.76(1H,d), 8.35(1H,t), 8.25-8.24(2H,m), 7.42(1H,t),

6.41(2H,s), 6.36(1H,s), 5.85(1H,s), 5.18(2H,s), 4.13-4.10(1H,m), 2.25(3H,s),

10 2.06(3H,s), 1.99-1.86(4H,m), 1.83-1.76(2H,m), 1.66-1.63(1H,m), 1.35-1.25(2H,m),

1.22-1.16(1H,m)

MASS ( $m/z$ ): 460, 461, 462

## Example 37

15 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide.

(Compound 36)

Yield: 9%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3200, 1682, 159320  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ :

9.29(1H,s), 9.06(1H,s), 8.97(1H,d), 8.21(1H,d), 8.10(1H,t), 7.48(3H,s), 7.39-

7.18(5H,m), 7.14-7.07(2H,m), 6.97(1H,t), 5.43(2H,s), 5.20(2H,s), 2.63-2.62(1H,m),

0.70-0.62(2H,m), 0.50-0.44(2H,m).

MASS ( $m/z$ ): 425, 426, 427

25

## Example 38

1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide.

(Compound 37)

30 Yield: 31%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3423, 3324, 2922, 1674, 1506 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ :

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

9.25(1H,s), 8.90(1H,d), 8.27-8.23(3H,m), 8.19-8.15(1H,m), 7.49-7.41(4H,m),  
7.35(2H,d), 6.8(1H,s), 6.37(2H,s), 2.69(2H,t), 1.77(2H,d), 1.69-1.55(5H,m),  
1.32(1H,m), 1.26-1.12(3H,m), 0.97-0.89(2H,m).  
MASS (m/z): 456,457,458

5

**Example 39**

1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenoxy)methyl] pyrazol-5-yl  
pyridinium chloride.

(Compound 38)

10 Yield: 18%

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3396,2934,1670,1638,1594<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ:

9.25(1H,s), 9.10(1H,d), 8.82(1H,d), 8.39(1H,t), 8.26-8.25(2H,m), 7.43(1H,t),  
7.30(2H,t), 7.04(2H,d), 6.95(1H,t), 6.75(1H,s), 6.46(2H,s), 5.09(2H,s), 4.20-

15

4.15(1H,m), 1.93-1.77(6H,m), 1.67(1H,d), 1.36-1.20(3H,m).

MASS (m/z): 458,459,460

**Example 40**

3-[(3-Phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridine hydrochloride.

20 (Compound 39)

Yield: 73%

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3056,1611,1559<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ:

9.18(1H,s), 8.73(2H,d), 7.93(1H,t), 7.35-7.22(5H,m), 6.77(1H,s), 4.04(2H,s)

25

MASS (m/z): 236,237

**Example 41**

3-[(3-Phenoxy)methyl] pyrazol-5-yl pyridine hydrochloride.

(Compound 40)

30 Yield: 65%

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3035,1601,1562<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ:

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

9.25(1H,s), 8.77(2H,s), 7.97(1H,t), 7.32(2H,t), 7.12(1H,s), 7.05(2H,d), 6.97(1H,t),  
5.17(2H,s)

MASS (m/z): 252,253,254

#### 5 Example 42

3-[(3,5-Dimethylpyrazol-1-yl-methyl) pyrazol-5-yl] pyridine.

(Compound 41)

Yield: 93%

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3080,1559

10 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ:

13.30(1H,bs), 8.96(1H,s), 8.49(1H,s), 8.11(1H,d), 7.43(1H,bs), 6.63(1H,s), 5.81(1H,s),  
5.17(2H,s), 2.28(3H,s), 2.07(3H,s)

MASS (m/z): 254,255,256

#### 15 Example 43

3-[3-(2-cyclohexylethyl)-pyrazol-5-yl]pyridine

(Compound 42)

Yield: 76%

20 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ:

12.73(1H,s), 8.98(1H,s), 8.46(1H,s), 8.11(1H,d), 7.46-7.38(1H,d), 6.57(1H,s),  
2.63(2H,t), 1.75-1.60(5H,m), 1.56-1.50(2H,m), 1.25-1.08(4H,m), 0.95-0.87(2H,m).

MASS (m/z): 256,257,258.

25

#### Example 44

1-(2-Naphthyl-2-oxo ethyl)-3[(3-phenoxy-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide

(Compound 43)

30 Yield: 30%

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3417, 2340, 1638, 1536, 1144

35 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 13.8 (1H, s), 9.58 (1H, s), 9.08-9.06 (1H,d), 8.95-  
8.93 (1H, d), 8.85 (1H, s), 8.32 (1H, t), 8.25 - 8.23 (1H, d), 8.18-8.16 (1H, d), 8.10 -  
8.05 (2H, m), 7.79 - 7.70 (2H, m), 7.33 (2H, t), 7.10 (1H, s), 7.06 - 7.04 (2H, d), 6.98  
(1H, t), 6.63 (2H, s), 5.23 (2H, s)



WO 02/085897

PCT/IB02/01137

MASS (m/z): 420, 421

**Example 45**

5

**1-(Phenylmethyl)-3[(3-phenyl methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride  
(Compound 44)**  
Yield: 31%10 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3051, 1523, 1466<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ: 13.48 (1H, s), 9.63 (1H, s), 9.05 – 9.03 (1H, d), 8.91 – 8.90 (1H, d), 8.15 (1H, t), 7.55 (2H, m), 7.45 – 7.43 (3H, m), 7.34 – 7.25 (5H, m), 6.79 (1H, s), 5.88 (2H, s), 4.06 (2H, s)

15

MASS (m/z): 326, 327, 328

**Example 46**

20

**1-(2-Thien-2'-yl-2-oxo ethyl)-3[(3-(1-naphthyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride  
(Compound 45)**  
Yield: 22%25 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3057, 1671, 1517<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ: 13.60 (1H, s), 9.40 (1H, s), 8.97 – 8.95 (1H, d), 8.86 – 8.85 (1H, d), 8.23 – 8.18 (3H, m), 8.10 – 8.08 (1H, d), 7.87 – 7.86 (1H, d), 7.55 – 7.44 (4H, m), 7.40 (1H, t), 6.55 – 6.52 (1H, s), 6.40 (2H, s), 4.54 (2H, s)

30

MASS (m/z): 410, 411, 412

**Example 47**

35

**1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3[(3(thienyl-2-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride  
(Compound 46)**  
Yield: 22%40 IR (KBr cm<sup>-1</sup>): 3068, 1691, 1519<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 13.55 (1H, s), 9.50 (1H, s), 9.01 (1H, d), 8.87 (1H, d), 8.26 (1H, t), 8.07 (2H, m), 7.81 (1H, d), 7.68 (3H, t), 7.40 (2H, m), 6.78 (1H, s), 6.49 (2H, s), 4.50 (2H, s)

45

MASS (m/z): 360, 361

**Example 48****1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3(2-phenyl ethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium**

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

chloride  
(Compound 47)  
Yield: 24%

5 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3068, 1661, 1450

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 13.33 (1H, s), 9.47 (1H, s), 8.97 – 8.95 (1H, d), 8.87 – 8.86 (1H, d), 8.26 – 8.22 (1H, t), 8.05 – 8.04 (1H, d), 7.31 – 7.14 (6H, m), 6.78 (1H, s), 6.34 (2H, s), 2.98 (4H, s), 2.59 (3H, s)

10 MASS ( $m/z$ ): 388, 389, 390

Example 49

15 1-(2-(5-Methyl 2-thienyl)-2-oxo ethyl)-3-[3-(3-phenoxy propyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride  
(Compound 48)  
20 Yield: 30%

IR (KBr  $\text{cm}^{-1}$ ): 3057, 1665, 1452

25  $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 13.34 (1H, s), 9.48 (1H, s), 8.99 – 8.97 (1H, d), 8.23 (1H, t), 8.05 – 8.04 (1H, d), 7.28 (1H, t), 7.15 – 7.14 (1H, d), 6.94 – 6.92 (3H, d) 6.83 (1H, s), 6.35 (2H, s), 4.02 (2H, t), 2.86 (2H, t), 2.27 (2H, t)

MASS ( $m/z$ ): 418, 419, 420

30

Example 50

35 1-(Isopropyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium bromide  
(Compound 49)  
Yield: 15%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3418, 2364, 1648

40  $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 9.43 (1H, s), 9.09 – 9.07 (1H, d), 8.88 – 8.86 (1H, d), 8.16 8.13 (1H, m), 7.36 – 7.14 (5H, m), 6.84 (1H, s), 4.06 (2H, s), 1.65 – 1.63 (6H, d)

MASS ( $m/z$ ): 278, 279, 280

45

Example 51

1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylthiomethyl)pyrazol-5-

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

yl]pyridinium chloride  
(Compound 50)  
Yield: 31%

5 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3365, 1650, 1452

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 13.58 (1H, s), 9.46 (1H, s), 8.98 - 8.96 (1H, d), 8.87 - 8.85 (1H, d), 8.25 - 8.21 (1H, m), 8.04 - 8.03 (1H, d), 7.37 - 7.30 (5H, m), 7.15 - 7.14 (1H, d), 6.88 (1H, s), 6.32 (2H, s), 4.36 (2H, s), 2.59 (3H, s)

10 MASS ( $m/z$ ): 406, 407, 408, 409

#### Example 52

15 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3[(3-(N-methyl-indole-3-yl methyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride  
(compound 51)  
Yield: 20%

20 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3070, 1669, 1410

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 9.32 - 9.30 (1H, m), 9.00 - 8.92 (2H, m), 8.77 - 8.76 (1H, d), 8.19 - 8.15 (2H, m), 8.10 - 8.07 (1H, m), 7.47 - 7.45 (1H, d), 7.39 - 7.35 (3H, m), 7.19 - 7.10 (2H, m), 7.03 - 7.00 (1H, t), 6.34 (2H, s), 4.22 (1H, s), 3.79 (3H, s)

25 MASS ( $m/z$ ): 413

#### Example 53

30 1-(2-Naphthyl-2-oxo-ethyl)-3[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide  
(Compound 52)  
Yield: 38%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3066, 1675, 1518

35  $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 13.25 (1H, s), 9.53 (1H, s), 9.02 - 9.0 (1H, d), 8.92 - 8.91 (1H, d), 8.84 (1H, s), 8.32 - 8.04 (5H, m), 7.79 - 7.70 (2H, m), 6.75 (1H, s), 6.63 (2H, s), 2.33 (3H, s)

40 MASS ( $m/z$ ): 328, 329, 330

#### Example 54

45 1-(2-(1,4 benzodioxane-6-yl-amino-2-oxoethyl)-3[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride  
(Compound 53)  
Yield: 32%

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3445, 3068, 1678

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ: 13.45 (1H, s), 10.61 (1H, s), 9.47 (1H, s), 8.97 ~ 8.95 (1H, d), 8.91 ~ 8.89 (1H, d), 8.2 (1H, t), 7.34 ~ 7.19 (6H, m), 6.99 ~ 6.97 (1H, d), 6.84 ~ 6.82 (1H, d), 6.72 (1H, s), 5.61 (2H, s), 4.21 (4H, s), 4.06 (2H, s)  
MASS (m/z): 427, 428, 429

## Example 55

1-(2-Thien-2-yl-2-oxoethyl)-3[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]-5-bromopyridinium chloride  
(Compound 54)  
Yield: 31%

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>)

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ: 9.63 (1H, s), 9.36 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.27 ~ 8.24 (2H, m), 7.81 ~ 7.79 (2H, d), 7.57 ~ 7.52 (3H, m), 7.46 ~ 7.42 (2H, m), 6.40 (2H, s)

MASS (m/z): 426, 427, 428

## Example 56

1-(2-Thien-2-yl)-2-oxoethyl-3[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]quinoxinium chloride  
(Compound 55)  
Yield: 26%

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>)

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 10.18 (1H, s), 9.81 (1H, s), 8.45 ~ 8.40 (3H, m), 8.29 ~ 8.28 (1H, d), 8.21 (1H, t), 8.08 (1H, t), 7.87 ~ 7.85 (2H, d), 7.57 ~ 7.55 (3H, m), 7.50 ~ 7.45 (2H, m), 6.96 (2H, s)

MASS (m/z): 396, 397, 398

## Example 57

3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]quinoline  
(Compound 56)  
Yield: 79%

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 9.45 (1H, bs), 8.75 (1H, s), 8.05 (2H, d), 7.87 (2H, bs), 7.77 (1H, t), 7.65 (1H, t), 7.55 ~ 7.45 (3H, m), 7.39 (1H, bs)

MASS (m/z): 272 (M<sup>+</sup>+1)

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

**Cosmetic Preparation**

The preparation for use in cosmetic application may contain one or more concentration of the compound in a cosmetically acceptable vehicle. The amount of the compound of invention will preferably range between 0.005 to 50% by weight (unless  
 5 otherwise noted, all fraction amounts are expressed in weight percent), more preferably between 0.20% and 5.0% w/w. The composition should be applied based on the requirement to an affected area.

Suitable vehicles or carriers for storage and/or delivery of the novel compound of this invention may be provided in lotion, liquid, ointment, gels, creams, spray, poultice or  
 10 other forms, and will preferably have a lipophilic, hydrophilic or amphiphilic character. Suitable carriers include petrolatum, triglycerides, various esters, fatty alcohols, fatty acid, alkylene glycols, and ethanol, of which polyethylene glycol and polypropylene glycol are most preferred; if desired, compatible combinations of these vehicles are also  
 15 suitable.

Further more the vehicles are present as needed for the desired delivery system. The vehicles or carriers can also have additional agents according to conventional practice. For example, the final composition may contain various emollients, emulsifiers, alcohols, colorants, fragrances, thickeners (such as xanthan gum),  
 20 preservatives, humectants, surfactants (anionic, cationic, nonionic, amphoteric alone or in combinations), agents which modify skin differentiation and/or proliferation and/or pigmentation, antiparasitic agents, dispersants, opacifier, gelling agent, hydrating agent, additional antioxidants, the typical botanical extracts such as those derived from aloe,  
 25 citrus fruits, Witch Hazel, chamomile, and other like e.g., those having an astringent, antiseptic, sunscreens or suntan effects, skin toners, silicones, exfoliating agents, keratolytic agents, retinoids, skin penetration enhancers, vitamins, thrombolytic agents, anticoagulating agents, capillary protectants, hormones, antibacterial agents, antiviral agents, steroidal anti-inflammatory agents, anaesthetics, anti-seborrheic agents, anti-  
 30 dandruff agents, anti-acne agents, anti-free radical agents, analgesics, lipophilic compounds, antihistamine agents, insect repellants, skin cooling compounds, lubricants, anti-fungal agents or mixtures thereof. The composition may likewise include a penetration enhancer such as, but not limited to, Oleic acid, DMSO (dimethyl

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

sulfoxide), alcohols, N-methylpyrrolidone, dimethyl isosorbide. It may also include one or more additional active ingredients such as anti-inflammatory agents, antibiotic, astringents, growth factors, tocopherols, retinols, free radical scavengers.

5 The following non-limiting examples are for cosmetic composition according to the instant invention.

**Example 58** Compound of invention...0.3% w/w

Oleic acid.....10.0%w/w

10 Propylene Glycol...70.0%w/w

Tween 80.....0.1%w/w

Absolute ethanol,qs.,100.0%w/w

**Example 59**

Compound of invention...0.3%w/w

15 Oleic acid.....10.0%w/w

Colloidalsilicon Dioxide...6.0%w/w

Tween 80.....0.1%w/w

Caprylic capricTriglyceride qs.,100.0%w/w

20 A cosmetically acceptable organic fatty acid can optionally be present independently in the composition in an amount, preferably a bioactively effective amount, of 0.1%to 10.0%; the addition of fatty acid is a preferred ingredient.

25 The effect of the compound of invention synergistically improves when combined with a humectant, an emollient, additional antioxidants or an anti-inflammatory agent.

**Example 60**

Compound of invention...0.4%w/w

30 Fatty acid.....4.0%w/w

Mineral oil.....5.0%w/w

Isocetyl seicato.....1.0%w/w

Antioxidant.....0.05%w/w

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

5

Xanthan gum.....0.2%w/w  
 Glycerol.....50.0%w/w  
 Diazolidinyl urea.....0.2%w/w  
 Lemon peel Extract..0.02%w/w  
 Alcohol.....2.0%w/w  
 Purified water .....100.0%w/w

The addition of humectants and emollients to the antioxidant composition is expected to aid in the rehydration and maintenance of hydration of the skin under consideration. Improved hydration of the skin is believed to both increase the absorbence of the free radical scavenger by the skin and helps in the delivery of the free radical scavenger to the active site.

Examples of the emollients which can be used are: mineral oil, petrolatum, paraffin, ceresin, ozokerite, microcrystalline wax, perhydrosqualene dimethyl polysiloxanes, methylphenyl polysiloxanes, silicone, silicone-glycol copolymers, triglyceride esters, acetylated monoglycerides, ethoxylated glycerides, alkyl esters of fatty acids, fatty acids and alcohols, lanolin and lanolin derivatives, polyhydric alcohol esters, sterols, beeswax derivatives, polyhydric alcohols and polyethers, and amides of fatty acids. Although various emollients known in the art would be useful in the present invention, the preferred emollient is silicone.

Humectants known in the art to increase skin hydration when applied topically, such as polyhydric alcohols, are appropriate. Examples of suitable humectants are: glycerin, propylene glycol, butylene glycol, diglycerol, or ester derivatives thereof. However, the preferred humectant is glycerin.

The topical preparation of the present invention may contain a single antioxidant, apart from the compound of the invention or a combination of antioxidants, thus an antioxidant blend. The term "antioxidant" as used herein is intended to encompass both a single antioxidant as well as an antioxidant blend. The antioxidant may also be incorporated into various vehicles to facilitate topical application.

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

In order to obtain elegant, topical compositions in the form of cream, emulsions, lotions or gels, such compositions may include from about 0.001 wt% to about 50 wt% of an antioxidant.

5       The topical compositions of the present invention can be made as lotions and creams,

10       The free radical scavenger can be combined with most emulsifiers that are used to make lotions, creams and other suitable topical vehicles. The emulsifiers can be cationic, anionic, nonionic, amphoteric, or a combination thereof. Nonionic emulsifiers are preferred. Exemplary nonionic emulsifiers are commercially available sorbitans, alkoxyated fatty alcohols and alkyl polyglycosides. Anionic emulsifiers may include soaps, alkyl sulfates, monoalkyl and dialkyl phosphates, alkyl sulphonates and acyl isothionates, an amphoteric emulsifier that may be used is laetamidopropyl trimonium  
15       chloride.

20       Suitable vehicles for composition of the present invention may also contain thickeners. Examples of suitable thickeners include cellulose derivatives, such as hydroxyethyl cellulose and hydroxypropyl cellulose, as well as polyacrylic acid polymers.

25       Examples of preservatives that are suitable for use with the compositions include alkanols, especially ethanol and benzyl alcohol; parabens; sorbates; urea derivatives; and, isothiazolinones.

30       Lotions or creams according to the present invention can be made using conventional homogenization methods known to those skilled in the art. It is also possible to use a process of microfluidization that involves co-mixing the aqueous phase and the oil phase of such creams and lotions in a high-pressure homogenizer that reduces the emulsion particle size dramatically to about several microns of those in creams and lotions prepared without applying high pressure. Microfluidization allows one to prepare elegant stable creams and lotions containing effective amounts of the compound without the use of traditional emulsifiers and surfactants.



WO 02/085897

PCT/IB02/01137

The topical compositions of the present invention can also be formulated as a micro-emulsion, which is a subcategory of emulsions, oils that may be used are mineral oil and silicone oil. Examples of alcohols that may be used are cetyl alcohol, isostearyl alcohol, stearyl alcohol, dodecanol and dodecenol. Nonionic surfactants may be fatty esters, esters of fatty alcohols or ethoxylated alcohols. Examples of nonionic surfactants are polyethylene glycol, isopropyl myristate, cetyl isooctadecanoate, polypropylene glycols, sorbitants and isopropyl oleate.

10	<b>Example 61</b>	Compound of invention...0.2%w/w
		Fatty acid.....1.5%w/w
		Surfactant.....3.0%w/w
		Cosolvent.....70.0%w/w
		Purified water...(qs) 100.0%w/w

15

The topical compositions of the invention can be formulated as oil-in-water or water-in-oil emulsions. The compositions can also be in the form of a multiphase emulsion, such as a water-in-oil-in-water type emulsion.

20 The compositions of the invention can also be made as a liposomal formulation. In such compositions, compound solution can be entrapped inside the liposomal vesicles with the shell of the liposome being a phospholipid or other suitable lipids (e.g. skin lipids). To form a topical composition, the liposomes can then be added to any carrier system described above according to the preparation modes, uses and compositions of topical liposomes.

25

	<b>Example 62</b>	Compound of invention...0.4%w/w
		Phospholipid.....6.0%w/w
		Antioxidants.....0.05%w/w
30		Ethanol.....15.0%w/w
		Hydrophilic medium.....(qs) 100.0%w/w

Solutions of compound and antioxidants can also be entrapped in polymeric

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

vesicles with a shell comprising of a suitable polymeric material, such as gelatin, cross-linked gelatin, polyamide, polyacrylates and the like to form a vesicle that is then incorporated into the topical composition.

- 5 The composition according to the instant invention can be used for one or more of the following cosmetic applications, namely (a) reversing and preventing wrinkles b) reversing and preventing fine lines (c) promoting epidermal growth (d) photo protection (e) reversing and preventing skin discoloration (f) reversing and preventing age spots (g) conditioning and preventing dryness (h) reversing and preventing stretch marks (i) reversing and preventing blemishes (j) skin care/skin conditioning (k) reversing and preventing senile xerosis (l) conditioning and preventing sun burns (m) preventing and reversing the loss of collagen (n) improving skin texture (o) improving skin tone (p) enhancing skin thickness (q) decreasing pore size (r) restoring skin luster (s) minimizing signs of fatigue (t) reducing acne, (u) treatment of Telangiectasia and (v) improving aesthetic appearance of hair and nail.
- 10
- 15

#### Pharmaceutical Compositions

- Pharmaceutical compositions effective for scavenging free radicals and / or inhibiting AGE may be prepared with a pharmaceutically effective quantity of compounds of general formula I, individually or in combination. The amount of the compound of invention will preferably range between 0.00001 to 90 % by weight. The following pharmaceutical formulations suggested are by way of example alone and in no way restrict the scope of the invention.
- 20
- 25

#### Oral formulations

- Oral formulations may be administered as solid dosage forms for example pellets, powders, sachets or discrete units such as tablets or capsules and like. Other orally administered pharmaceutical preparations include monophasic and biphasic liquid dosage forms either in ready to use form or forms suitable for reconstitution such as mixtures, syrups, suspensions or emulsions. The preparations in addition may contain
- 30

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

diluents, dispersing agents, buffers, stabilizers, solubilizers, surfactants, preservatives, chelating agents and/ or other pharmaceutical additives as are used. Aqueous or non aqueous vehicle or their combination may be used and if desired may contain suitable sweetener, flavoring agent or similar substances. In case of suspension or emulsion a suitable thickening agent or suspending agent or emulsifying agent may be present in addition. Alternatively, the compounds may be administered as such in their pure form unassociated with other additives for example as capsules or sachets. It may also be administered with a vehicle. Pharmaceutical preparations can have a slow, delayed or controlled release of active ingredients as is provided by a matrix or diffusion controlled system.

When the present invention or its salts or suitable complexes is presented as a discreet unit dosage form like tablet, it may contain in addition medically inert excipients as are used in the art. Diluents such as starch, lactose, dicalcium phosphate, talc, magnesium stearate, polymeric substances like methyl cellulose, fatty acids and derivatives, sodium starch glycolate, etc. may also be used.

**Example 63****Preparation of oral dosage form:**

A typical tablet can have the following composition:

Active ingredient of general formula I	an effective amount
Lactose	100 mg
Microcrystalline Cellulose	51 mg
Starch	60 mg
Polyvinyl pyrrolidone (K-30)	2 mg
Talc	1.5 mg
Magnesium Stearate	1.0 mg

**OR**

Active ingredient of general formula I	an effective amount
--	---------------------

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

	Lactose	130 mg
	Starch	75 mg
	Polyvinyl pyrrolidone (K-30)	2 mg
	Talc	1.5 mg
5	Magnesium Stearate	1.0 mg

**Parenteral Formulations**

For parenteral administration, the compounds or their salts or suitable complexes thereof may be present in a sterile vehicle which may be an aqueous or non aqueous vehicle or a combination thereof. The examples of vehicles are water, ethyl oleate, oils and derivatives of polyols, glycols and their derivatives. It may contain additives common in injectable preparations like stabilizers, solubilizers, pH modifiers, buffers, antioxidants, cosolvents, complexing agents, tonicity modifiers, etc.

Some suitable additives are for example tartrate, citrate or similar buffers, alcohol, sodium chloride, dextrose and high molecular weight polymers. Another alternative is sterile powder reconstitution. The compound may be administered in the form of injection for more than once daily administration, or intravenous infusion/ drip or suitable depot preparation.

**Example 64****Preparation for parenteral administration :**

25	Active ingredient of general formula	an effective amount
	Polyethylene glycol (400)	20% w/v
	Sodium metabisulphite	0.01% w/v
	Isotonic saline/WFI	q.s. to 100%

**Other Formulations.**

For the dermatological application and for the discoloration of teeth, the recommended formulations are lotions, oral rinse and toothpaste containing appropriate

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

amount of the compounds of the general formula I.

The above examples are presented by way of illustration alone and in no way limit the scope of the invention.

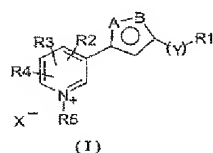
5

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

CLAIMS

1. A compound represented by formula (I) and its pharmaceutically or  
5 cosmetically acceptable salts



- 10 wherein,  
R<sub>1</sub> is hydrogen or selected from linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) alkenyl,  
(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) cycloalkyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) cycloalkenyl, bicycloalkyl, bicycloalkenyl,  
heterocycloalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl and wherein one or more  
heteroatoms when present are independently selected from O, N, or S and is optionally  
15 substituted, wherein the substituents are selected from a first group consisting of  
halogen, hydroxy, nitro, cyano, amino, oxo and oxime or from a second group  
consisting of linear or branched (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) alkyl, (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) cycloalkyl, alkylcycloalkyl,  
perhaloalkyl, perhalocycloalkyl, aryl, aralkyl, alkylaryl, alkylheteroaryl, aralkoxyalkyl,  
perhaloaryl, alkylheterocycloalkyl, heterocyclyloalkyl, perhaloheterocyclyloalkyl,  
20 heteroaryl, heteroaralkyl, alkylaryl, perhaloheteroaryl, acyl, alkoxyalkyl, thioalkyl and  
thioaryl, wherein the substituents from said second group are optionally substituted by  
R<sub>10</sub> and are optionally and independently bridged by -(CO)O-, -(CO)NH-, -NH-, -NR<sub>5</sub>-,  
-O-, -S-, -(SO)-, -(SO<sub>2</sub>), -(SO<sub>2</sub>)NH-, or -NH(CO)-;  
25 Y is selected from the group consisting of null, (C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub>) alkyl-Z or (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) alkyl,  
wherein Z is selected from sulfur, oxygen or nitrogen;

a

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

A and B are independently selected from NH, NR<sub>6</sub>, sulfur, oxygen or carbon to form a heteroaromatic ring system;

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are independently selected from a first group consisting of hydrogen, halogen, NO<sub>2</sub>, N=C(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>), -NR<sub>6</sub>R<sub>9</sub>, -OR<sub>8</sub>, perhaloalkyl, -(CO)NR<sub>6</sub>R<sub>9</sub>, -(CO)R<sub>8</sub>, -(CO)OR<sub>8</sub>, -O(CO)R<sub>8</sub>, -NH(CO)R<sub>8</sub> or from a second group consisting of linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alkenyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkenyl, bicycloalkyl, bicycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, wherein one or more members of said second group when present are optionally substituted by R<sub>10</sub> and wherein one or more heteroatoms when present are independently selected from O, N, or S;

R<sub>5</sub> is null or selected from the group consisting of linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alkenyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkenyl, bicycloalkyl, CH<sub>2</sub>(CO)R<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>(CO)NHR<sub>8</sub>, CH<sub>2</sub>(CO)NR<sub>6</sub>R<sub>9</sub>, and CH<sub>2</sub>(CO)OR<sub>7</sub> which are optionally substituted by R<sub>10</sub>;

R<sub>6</sub> and R<sub>7</sub> are independently selected from the group consisting of linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, alkylcycloalkyl, perhaloalkyl, perhalocycloalkyl, aryl, aralkyl, alkylaryl, alkylheteroaryl, aralkoxyalkyl, perhaloaryl, alkylheterocycloalkyl, heterocycloalkyl, perhaloheterocycloalkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, alkylaryl, perhaloheteroaryl, acyl, benzoyl, alkoxyalkyl, thioalkyl and thioaryl wherein members of said group are optionally substituted by R<sub>10</sub>;

R<sub>8</sub> and R<sub>9</sub> are independently selected from the group consisting of linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl, alkoxyaryl, alkoxyalkyl, alkoxyalkenyl, alkoxyaryl, perhaloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alkenyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, perhalocycloalkyl, haloheterocycloalkyl, cyanoheterocycloalkyl, perhaloheterocycloalkyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkenyl, bicycloalkyl, bicycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, perhaloaryl, perhaloheteroaryl wherein substituents of said group are optionally substituted by R<sub>10</sub>;

R<sub>10</sub> is selected from halogen, hydroxy, nitro, cyano, amino, oxo, perhaloalkyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), or oxime;

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

X is selected from group comprising of a halide ion, acetate ion, perchlorate ion, sulfonate ion, oxalate ion, citrate ion, tosylate ion, maleate ion, mesylate ion, carbonate ion, sulfite ion, phosphoric hydrogen ion, phosphonate ion, phosphate ion,  $\text{BF}_4^-$  and  $\text{PF}_6^-$

provided when the groups / substituents are present on same or adjacent carbon or nitrogen atoms they together may optionally form a five or a six or a seven membered ring optionally containing one or more double bonds and optionally containing one or more heteroatoms selected from O, N, or S.

2. The compound as claimed in claim 1, wherein said pharmaceutically / cosmetically acceptable salts are salts of the carboxylic acid selected from alkali metal salts and alkaline earth metal salts; salts of organic bases selected from lysine, arginine, guanidine, diethanolamine and choline; ammonium or substituted ammonium salts, aluminum salts; or acid addition salts selected from the group consisting of sulfates, nitrates, phosphates, perchlorates, borates, hydrohalides, acetates, tartrates, maleates, citrates, succinates, palmoates, methanesulfonates, benzoates, salicylates, hydroxynaphthoates, benzenesulfonates, ascorbates, glycerophosphates and ketoglutarates.

3. The compound as claimed in claim 1, wherein  $\text{R}_1$  is a substituted or unsubstituted group selected from linear or branched  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ alkyl,  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl wherein one or more heteroatoms when present are independently selected from O, N, or S.

4. The compound as claimed in claim 1, wherein Y is selected from the group consisting of null  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  alkyl-Z, and  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  alkyl, wherein Z is selected from sulfur, oxygen or nitrogen.

5. The compound as claimed in claim 1, wherein A and B are independently selected from NH and  $\text{NR}_6$ .

6. The compound as claimed in claim 1, wherein  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  and  $\text{R}_4$  are independently



WO 02/085897

PCT/IB02/01137

selected from the group consisting of hydrogen, halogen, NO<sub>2</sub> and perhaloalkyl.

7. The compound as claimed in claim 1, wherein R<sub>3</sub> is either null or selected from the group CH<sub>2</sub>(CO)R<sub>7</sub> and CH<sub>2</sub>(CO)NHR<sub>8</sub>, optionally substituted by R<sub>10</sub>.

8. The compound as claimed in claim 1, wherein X is halide.

9. The compound as claimed in claim 1, which is selected from the group consisting of the following compound or pharmaceutically acceptable salts thereof:

10

a) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide;

b) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl methyl) oxazol-5-yl] pyridinium bromide;

15

c) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethyl} methyl-pyrazol-5-yl] pyridinium dibromide;

d) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl} pyrazol-5-yl] pyridinium bromide;

20

e) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-{3-phenylmethyl}-1-(2-pyridyl)-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide;

f) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl-1-pyridyl} pyrazol-5-yl] pyridinium bromide;

g) 1-[2-(cyclopropylamino)-2-oxoethyl]-3-{3-{(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl) methyl}-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide;

25

h) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) ethyl}-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide;

i) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-{(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride;

j) 3,5-bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-pyridinium-3-yl]-pyrazole dibromide;

30

k) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride;

l) 1-(2-(5'-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-{(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride;

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- m) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl])pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride;
- n) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide;
- 5 o) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride;
- p) 1-(2-(4-benzyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide;
- q) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride;
- 10 r) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride;
- s) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride;
- 15 t) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride;
- u) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride;
- v) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride;
- 20 w) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride;
- x) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride;
- 25 y) 1-[2-(1-adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride;
- z) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)-1-phenylpyrazol-5-yl]pyridinium bromide;
- 30 aa) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide;
- bb) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide;
- cc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]

95

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- pyridinium chloride ;
- dd) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium bromide ;
- 5 ee) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride ;
- ff) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl) methyl)pyrazol-5-yl] pyridinium chloride ;
- gg) 1-(2-(5-chloro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium bromide ;
- 10 hh) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride ;
- ii) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl)]pyridinium chloride ;
- jj) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium bromide ;
- 15 kk) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium bromide ;
- ll) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride ;
- 20 mm) 3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridine hydrochloride ;
- nn) 3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridine hydrochloride ;
- oo) 3-[(2,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl) pyrazol-5-yl] pyridine ;
- pp) 3-[(3-(2-cyclohexyl-ethyl)-pyrazol-5-yl] pyridine ;
- 25 qq) 1-(2-naphthyl-2-oxo ethyl)-3[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide ;
- rr) 1-(phenylmethyl)-3[(3-phenyl methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride;
- 30 ss) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxo ethyl)-3[(3-(1-naphthyl)pyrazol-5-yl)]pyridinium chloride ;
- tt) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3[3(thienyl-2-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride;
- 35 uu) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-phenyl ethyl) pyrazol-5-yl)]pyridinium chloride ;
- vv) 1-(2-(5-methyl 2-thienyl)-2-oxo ethyl)-3-[(3-(3-phenoxy propyl)pyrazol-5-

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

yl]pyridinium chloride ;

www) 1-(isopropyl)-3[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide;

5 xx) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-diophenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride;

yy) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3[(3-(N-methyl-indole-3-yl methyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride ;

10 zz) 1-(2-naphthyl-2-oxo-ethyl)-3[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide ;

aaa) 1-(2-(1,4 benzodioxane-6-yl-amino-2-oxoethyl)-3[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride ;

15 bbb) 1-(2-thien-2'-yl)-2-oxo ethyl)-3[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]-5 bromo pyridinium chloride;

ccc) 1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethyl)-3[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]quinolinium chloride

20 and

ddd) 3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]quinoline.

25 10. A process for the preparation of the compound of general formula(I) as defined in claim 1, which comprises the steps of:

30 (a) preparing the corresponding 1,3 diketo compound by reacting unsubstituted / substituted acetyl pyridines with alkyl/aryl esters in a suitable base or by reacting unsubstituted / substituted aryl esters with unsubstituted / substituted aryl methyl ketone in a suitable base ;

(b) cyclizing of the product obtained in step (a) and optionally,

(c) quaternizing the substituted pyridine obtained in step (b), with a quaternizing agent in an alcoholic and/or high boiling solvent under reflux for 6 - 48 hrs. to give the desired compound.

35

11. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of one or more compounds of general formula (I), as defined in claim 1 or pharmaceutically acceptable salt(s) thereof in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, solvent or excipient.

40

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

12. The pharmaceutical composition as claimed in claim 11, in the form of an oral formulation.

13. The pharmaceutical composition as claimed in claim 11, wherein said acceptable carrier, diluent, solvent or excipient is selected from group comprising of starch, lactose, polyvinyl pyrrolidone (K-30), talc and magnesium stearate.

14. The pharmaceutical composition as claimed in claim 11 in the form of a parenteral formulation.

15. The method for the preparation of a parenteral formulation as claimed in claim 14, which comprises dissolving one or more compounds of general formula(I), as defined in claim 1, in polyethylene glycol 400 and diluting the solution so obtained, with an isotonic solution or water to a desired concentration.

16. The pharmaceutical composition as claimed in claim 11, in the form of a lotion, oral rinse and toothpaste.

17. The pharmaceutical composition as claimed claim 11 wherein said compound is selected from the group consisting of:

- a) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- b) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl methyl) oxazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- c) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethyl pyridinium-4-thio} methyl-pyrazol-5-yl ] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- d) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl} pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- e) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)-1-(2-pyridyl)-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- f) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl-1-pyridyl]

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- g) 1-[2-(cyclopropylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 5 h) 1-[2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl]-3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)ethyl]-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- i) 1-[2-(cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- j) 3,5-bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-pyridinium-3-yl]-pyrazole dibromide and  
10 pharmaceutically acceptable salts thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- k) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- l) 1-(2-(5'-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]  
15 pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- m) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-phenyl-3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]-pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- n) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridinium  
20 bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- o) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- p) 1-(2-(4-benzyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]-  
pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 25 q) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- r) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt  
thereof;
- 30 s) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- t) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl)pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- u) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- v) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 5 w) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- x) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- y) 1-(2-(1-adamantylamino)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 10 z) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl) 1-phenylpyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- aa) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 15 bb) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- cc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 20 dd) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- ee) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- ff) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 25 gg) 1-(2-(5-chloro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- hh) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 30 ii) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- jj) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- kk) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 5 ll) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- mm) 3-[(3-phenylethyl) pyrazol-5-yl] pyridine hydrochloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- nn) 3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridine hydrochloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 10 oo) 3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl) pyrazol-5-yl] pyridine or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- pp) 3-[3-(2-cyclohexyl-ethyl)-pyrazol-5-yl] pyridine or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 15 qq) 1-(2-naphthyl-2-oxo-ethyl)-3[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- rr) 1-(phenylethyl)-3[(3-phenyl methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 20 ss) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3[(3-(1-naphthyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- tt) 1-(2-phenyl-2oxoethyl)-3[3(thienyl-2-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 25 uu) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3(2-phenyl ethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- vv) 1-(2-(5-methyl 2-thienyl)-2-oxo ethyl)-3-[3-(3-phenoxy propyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 30 ww) 1-(isopropyl)-3 [(3-phenylethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- xx) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiophenylethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 35 yy) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3[(3-(N-methyl-indole-3-yl methyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 40 zz) 1-(2-naphthyl-2-oxo-ethyl)-3[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a



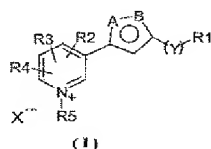
WO 02/085897

PCT/IB02/01137

pharmaceutically acceptable salt thereof;

- 5      aaa) 1-(2-(1,4-benzodioxane-6-yl-amino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 10      bbb) 1-(2-(thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]-5-bromopyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 10      ccc) 1-(2-(thien-2'-yl)-2-oxoethyl)-3[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]quinolinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof and
- 15      ddd) 3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]quinoline or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

18. Use of a compound represented by formula (I) or its pharmaceutically acceptable salt



20      in the manufacture of a medicament useful for breaking accumulated AGE in the treatment of diabetic disorders and aging-related diseases caused by accumulation of AGE;

wherein,

- 25      R<sub>1</sub> is hydrogen or selected from linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) alkenyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) cycloalkenyl, bicycloalkyl, bicycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl and wherein one or more heteroatoms when present are independently selected from O, N, or S and is optionally substituted, wherein the substituents are selected from a first group consisting of
- 30      halogen, hydroxy, nitro, cyano, amino, oxo and oxime or from a second group

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

consisting of linear or branched (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) alkyl, (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) cycloalkyl, alkylcycloalkyl, perhaloalkyl, perhalocycloalkyl, aryl, aralkyl, alkylaryl, alkylheteroaryl, aralkoxyalkyl, perhaloaryl, alkylheterocycloalkyl, heterocyclyloalkyl, perhaloheterocyclyloalkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, alkylaryl, perhaloheteroaryl, acyl, alkoxyalkyl, thioalkyl and thioaryl, wherein the substituents from said second group are optionally substituted by R<sub>10</sub> and are optionally and independently bridged by -(CO)O-, -(CO)NH-, -NH-, -NR<sub>6</sub>-, -O-, -S-, -(SO)-, -(SO<sub>2</sub>), -(SO<sub>2</sub>)NH-, or -NH(CO)-;

Y is selected from the group consisting of null, (C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub>) alkyl-Z or (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) alkyl, wherein Z is selected from sulfur, oxygen or nitrogen;

A and B are independently selected from NH, NR<sub>6</sub>, sulfur, oxygen or carbon to form a heteroaromatic ring system;

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are independently selected from a first group consisting of hydrogen, halogen, NO<sub>2</sub>, N=C(R<sub>4</sub>)(R<sub>5</sub>), -NR<sub>6</sub>R<sub>9</sub>, -OR<sub>6</sub>, perhaloalkyl, -(CO)NR<sub>6</sub>R<sub>9</sub>, -(CO)R<sub>6</sub>, -(CO)OR<sub>6</sub>, -O(CO)R<sub>6</sub>, -NH(CO) R<sub>6</sub> or from a second group consisting of linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alkenyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkenyl, bicycloalkyl, bicycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, wherein one or more members of said second group when present are optionally substituted by R<sub>10</sub> and wherein one or more heteroatoms when present are independently selected from O, N, or S;

R<sub>5</sub> is null or selected from the group consisting of linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alkenyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkenyl, bicycloalkyl, CH<sub>2</sub>(CO)R<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>(CO)NHR<sub>8</sub>, CH<sub>2</sub>(CO)NR<sub>6</sub>R<sub>9</sub>, and CH<sub>2</sub>(CO)OR<sub>7</sub> which are optionally substituted by R<sub>10</sub>;

R<sub>6</sub> and R<sub>7</sub> are independently selected from the group consisting of linear or branched (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) alkyl, (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)cycloalkyl, alkylcycloalkyl, perhaloalkyl, perhalocycloalkyl, aryl, aralkyl, alkylaryl, alkylheteroaryl, aralkoxyalkyl, perhaloaryl, alkylheterocycloalkyl, heterocyclyloalkyl, perhaloheterocyclyloalkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, alkylaryl, perhaloheteroaryl, acyl, benzoyl, alkoxyalkyl, thioalkyl and

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

dioaryl wherein members of said group are optionally substituted by R<sub>10</sub>;

R<sub>8</sub> and R<sub>9</sub> are independently selected from the group consisting of linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl, alkoxyaryl, alkoxyalkyl, alkoxycycloalkyl, alkoxyaryl, perhaloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alkenyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, perhalocycloalkyl, haloheterocycloalkyl, cyanoheterocycloalkyl, perhaloheterocycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkenyl, bicycloalkyl, bicycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, perhaloaryl, perhaloheteroaryl wherein substituents of said group are optionally substituted by R<sub>10</sub>;

10 R<sub>10</sub> is selected from halogen, hydroxy, nitro, cyano, amino, oxo, perhaloalkyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), or oxime;

X is selected from group comprising of a halide ion, acetate ion, perchlorate ion, sulfonate ion, oxalate ion, citrate ion, tosylate ion, maleate ion, mesylate ion, carbonate ion, sulfite ion, phosphoric hydrogen ion, phosphonate ion, phosphate ion, BF<sub>4</sub><sup>-</sup> and PF<sub>6</sub><sup>-</sup>

15 provided when the groups / substituents are present on same or adjacent carbon or nitrogen atoms they together may optionally form a five or a six or a seven membered ring optionally containing one or more double bonds and optionally containing one or  
20 more heteroatoms selected from O, N, or S.

19. The use as claimed in claim 18 wherein said medicament is useful in the treatment of vascular and neurovascular disorders caused by accumulation of AGE.

25 20. The use as claimed in claim 18 wherein said medicament is useful in the treatment of kidney disease, nerve damage, retinopathy, immunological disorders, oxidative stress, atherosclerosis, microangiopathy and endothelial dysfunctions caused by accumulation of AGE.

30 21. The use as claimed in claim 18 wherein said medicament is useful AGE in the treatment of alzheimer disease, restenosis, abnormal tissue hindrance in peritoneal dialysis and erectile dysfunction caused by accumulation of AGE.

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

22. The use as claimed in claim 18 wherein said medicament is useful in the treatment of inflammatory disorders and discoloration of teeth and other organ dysfunctions, caused by accumulation of AGE.
- 5 23. A method for treating a mammal for diseases, caused by the accumulation of AGE, by breaking a preformed AGE, within said mammal, which comprises, administering an effective amount of a compound of formula(I) as defined in claim 1, either singly, or in combination with other drugs for antidiabetic therapy with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient.
- 10 24. The method as claimed in claim 23 wherein the disease caused to be treated is selected from diabetes and aging related vascular or neurovascular disorders.
- 15 25. The method as claimed in claim 23 wherein the disease caused to be treated thereby is selected from diabetes and aging related vascular or neurovascular disorders.
26. The method as claimed in claim 23, wherein the disease caused to be treated, is selected from the group consisting of nephrological disorder, neurological disorder, atherosclerosis, retinal disorder, inflammatory disorder, immunological disorder, oxidative stress, non-enzymatic browning of oral cavity, endothelial or other organ dysfunction and growth impairment.
- 20 27. The method as claimed in claim 23, wherein the disease caused to be treated is selected from the group consisting of alzheimer disease, restenosis, abnormal tissue hindrance in peritoneal dialysis and erectile dysfunction .
- 25 28. The method as claimed in claim 23, wherein said compound is selected from the group comprising of :
- 30 a) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- b) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl methyl) oxazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- e) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethyl} pyridinium-4-thio] methyl-pyrazol-5-yl ] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 5 d) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl} pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- e) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{3-phenylmethyl}-1-{2-pyridyl}-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- f) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl-1-pyridyl} pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 10 g) 1-(2-(cyclopropylamino)-2-oxoethyl)-3-[3-{(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl) methyl}-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- h) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) ethyl}-pyrazol-5-yl]- pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 15 i) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-{(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl} pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- j) 3,5-bis- [1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-pyridinium-3-yl]-pyrazole dibromide and pharmaceutically acceptable salts thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 20 k) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-{(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- l) 1-(2-(5'-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-{(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl} pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- m) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-phenyl-3-{(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl) methyl} pyrazol-5-yl]- pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 25 n) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-{(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl}- pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- o) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-{(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl}-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 30 p) 1-(2-(4-benzyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl)-3-{(2-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl}-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- q) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-{(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl) pyrazol-5-

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- yl]-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- r) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl)methyl] pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 5 s) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- t) 1-(2-(3-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 10 u) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- v) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- w) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 15 x) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- y) 1-[2-(1-adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 20 z) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl) 1-phenylpyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- aa) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 25 bb) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- cc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- dd) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 30 ee) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- ff) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- salt thereof;
- gg) 1-(2-(5-chloro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxy)methyl] pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- hh) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxy)methyl] pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 5 ii) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl)]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- jj) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxy)methyl] pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 10 kk) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- ll) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenoxy)methyl] pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 15 mm) 3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridine hydrochloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- nn) 3-[(3-phenoxy)methyl] pyrazol-5-yl] pyridine hydrochloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- oo) 3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl) pyrazol-5-yl] pyridine or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 20 pp) 3-[3-(2-cyclohexyl-ethyl)-pyrazol-5-yl] pyridine or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- qq) 1-(2-naphthyl-2-oxo ethyl)-3[(3-phenoxy)methyl]pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 25 rr) 1-(phenylmethyl)-3[(3-phenyl methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- ss) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxo ethyl)-3[(3-(1-naphthyl)pyrazol-5-yl)]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 30 tt) 1-(2-phenyl-2oxoethyl)-3[3(thienyl-2-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- uu) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3(2-phenyl ethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 35 vv) 1-(2-(5-methyl 2-thienyl)-2-oxo ethyl)-3-[3-(3-phenoxy propyl)pyrazol-5-

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- ww) 1-(isopropyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- xx) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiophenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- yy) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(N-methyl-indole-3-yl methyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- zz) 1-(2-naphthyl-2-oxo-ethyl)-3-[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- aaa) 1-(2-(1,4 benzodioxane-6-yl-amino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- bbb) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxo ethyl)-3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]-5 bromo-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- ccc) 1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]quinolinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof and
- ddd) 3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]quinoline or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
29. A method for treating a mammal, to inhibit accumulation of AGE, by breaking AGE, which comprises, administering to a mammal in need thereof, an effective amount of a compound general formula(I), as defined in claim 1, either singly or in combination with other drugs for antidiabetic therapy in a pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient.
30. The method as claimed in claim 29 wherein disease caused to be treated thereby is selected from a nephrological disorder, neurological disorder, atherosclerosis, retinal disorder, inflammatory disorder, immunological disorder, oxidative stress, non-enzymatic browning of oral cavity, endothelial or other organ dysfunction and growth impairment.
31. The method as claimed in claim 29 wherein the disease caused to be treated thereby is selected from alzheimer disease, restenosis, abnormal tissue hindrance in peritoneal dialysis and erectile dysfunction.



WO 02/085897

PCT/IB02/01137

32. The method as claimed in claim 29, wherein said compound is selected from the group consisting of:

- 5 a) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- b) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl methyl) oxazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 10 c) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethyl} pyridinium-4-thio) methyl-pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- d) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl} pyrazol-5-yl) pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 15 e) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)-1-(2-pyridyl)-pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- f) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl-1-pyridyl} pyrazol-5-yl) pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- g) 1-(2-(cyclopropylamino)-2-oxoethyl)-3-[(3-{(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl) methyl}-pyrazol-5-yl)-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 20 h) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) ethyl}-pyrazol-5-yl)-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- i) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 25 j) 3,5-bis- [1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-pyridinium-3-yl]-pyrazole dibromide and pharmaceutically acceptable salts thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- k) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 30 l) 1-(2-(5'-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- m) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-phenyl-3-[(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl) methyl]] pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

thereof;

- a) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 5 o) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- p) 1-(2-(4-benzyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 10 q) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- r) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl) methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- s) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 15 t) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- u) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- v) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 20 w) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- x) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- y) 1-(2-(1-adamantylamino)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 25 z) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl) 1-phenylpyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- aa) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 30 bb) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- cc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- dd) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- ee) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 5 ff) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- gg) 1-(2-(5-chloro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 10 hh) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- ii) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 15 jj) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- kk) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 20 ll) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- mm) 3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridine hydrochloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- nn) 3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridine hydrochloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 25 oo) 3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl) pyrazol-5-yl] pyridine or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- pp) 3-[3-(2-cyclohexylethyl)-pyrazol-5-yl] pyridine or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 30 qq) 1-(2-naphthyl-2-oxo ethyl)-3[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- rr) 1-(phenylmethyl)-3[(3-phenyl methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- ss) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxo ethyl)-3-[(3-(1-naphthyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 5 te) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[3-(thienyl-2-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- ui) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(2-phenyl ethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 10 vv) 1-(2-(5-methyl 2-thienyl)-2-oxo ethyl)-3-[3-(3-phenoxy propyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- ww) 1-(isopropyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 15 xx) 1-(2-(3-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiophenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- yy) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(N-methyl-indole-3-yl methyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chlorid or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 20 zz) 1-(2-naphthyl-2-oxo-ethyl)-3-[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 25 aaa) 1-(2-(1,4 benzodioxane-6-yl-amino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- bbb) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxo ethyl)-3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]-5 bromo- pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 30 ccc) 1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]quinolinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof and
- 35 ddd) 3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]quinoline or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

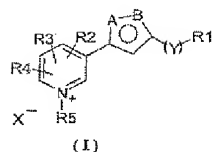
33. Use of a compound represented by formula (1) or its pharmaceutically acceptable salt

40

45

WO 02/085897

PCT/IB02/01137



- in the manufacture of a medicament useful for inhibiting formation of AGE in a mammal
- wherein,
- R<sub>1</sub> is hydrogen or selected from linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) alkenyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>) cycloalkenyl, bicycloalkyl, bicycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl and wherein one or more heteroatoms when present are independently selected from O, N, or S and is optionally substituted, wherein the substituents are selected from a first group consisting of halogen, hydroxy, nitro, cyano, amino, oxo and oxime or from a second group consisting of linear or branched (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) alkyl, (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) cycloalkyl, alkylcycloalkyl, perhaloalkyl, perhalocycloalkyl, aryl, aralkyl, alkylaryl, alkylheteroaryl, aralkoxyalkyl, perhaloaryl, alkylheterocycloalkyl, heterocyclyloalkyl, perhaloheterocyclyloalkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, alkylaryl, perhaloheteroaryl, acyl, alkoxyalkyl, thioalkyl and thioaryl, wherein the substituents from said second group are optionally substituted by R<sub>10</sub> and are optionally and independently bridged by -(CO)O-, -(CO)NH-, -NH-, -NR<sub>6</sub>-, -O-, -S-, -(SO)-, -(SO<sub>2</sub>), -(SO<sub>2</sub>)NH-, or -NH(CO)-;
- Y is selected from the group consisting of null, (C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub>) alkyl-Z or (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) alkyl, wherein Z is selected from sulfur, oxygen or nitrogen;
- A and B are independently selected from NH, NR<sub>6</sub>, sulfur, oxygen or carbon to form a heteroaromatic ring system;
- R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are independently selected from a first group consisting of hydrogen,

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

halogen,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{N}=\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ ,  $-\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-\text{OR}_8$ , perhaloalkyl,  $-(\text{CO})\text{NR}_8\text{R}_9$ ,  $-(\text{CO})\text{R}_8$ ,  $-(\text{CO})\text{OR}_8$ ,  $-\text{O}(\text{CO})\text{R}_8$ ,  $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}_8$  or from a second group consisting of linear or branched  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ alkyl,  $(\text{C}_2\text{-C}_{12})$ alkenyl,  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cycloalkyl,  $(\text{C}_5\text{-C}_7)$ cycloalkenyl, bicycloalkyl, bicycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl,

5 wherein one or more members of said second group when present are optionally substituted by  $\text{R}_{10}$  and wherein one or more heteroatoms when present are independently selected from O, N, or S;

$\text{R}_5$  is null or selected from the group consisting of linear or branched  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ alkyl,  $(\text{C}_2\text{-C}_{12})$ alkenyl,  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cycloalkyl,  $(\text{C}_5\text{-C}_7)$ cycloalkenyl, bicycloalkyl;  $\text{CH}_2(\text{CO})\text{R}_7$ ,  $\text{CH}_2(\text{CO})\text{NHR}_8$ ,  $\text{CH}_2(\text{CO})\text{NR}_8\text{R}_9$  and  $\text{CH}_2(\text{CO})\text{OR}_7$  which are optionally substituted by  $\text{R}_{10}$ ;

$\text{R}_6$  and  $\text{R}_7$  are independently selected from the group consisting of linear or branched  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  alkyl,  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cycloalkyl, alkylcycloalkyl, perhaloalkyl, perhalocycloalkyl, aryl, aralkyl, alkylaryl, alkylheteroaryl, aralkoxyalkyl, perhaloaryl, alkylheterocycloalkyl, heterocycloalkyl, perhaloheterocycloalkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, alkylaryl, perhalobetoaryl, acyl, benzoyl, alkoxyalkyl, thioalkyl and thioaryl wherein members of said group are optionally substituted by  $\text{R}_{10}$ ;

20  $\text{R}_8$  and  $\text{R}_9$  are independently selected from the group consisting of linear or branched  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ alkyl, alkoxyaryl, alkoxyalkyl, alkoxyalkyl, alkoxyaryl, perhaloalkyl,  $(\text{C}_2\text{-C}_{12})$ alkenyl,  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cycloalkyl, perhalocycloalkyl, haloheterocycloalkyl, cyanoheterocycloalkyl, perhaloheterocycloalkyl,  $(\text{C}_5\text{-C}_7)$ cycloalkenyl, bicycloalkyl, bicycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, perhaloaryl, perhaloheteroaryl wherein substituents of said group are optionally substituted by  $\text{R}_{10}$ ;

$\text{R}_{10}$  is selected from halogen, hydroxy, nitro, cyano, amino, oxo, perhaloalkyl  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ , or oxime;

30 X is selected from group comprising of a halide ion, acetate ion, perchlorate ion, sulfonate ion, oxalate ion, citrate ion, tosylate ion, malate ion, mesylate ion, carbonate ion, sulfite ion, phosphoric hydrogen ion, phosphonate ion, phosphate ion,  $\text{BF}_4^-$  and

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

PF<sub>6</sub>

provided when the groups / substituents are present on same or adjacent carbon or nitrogen atoms they together may optionally form a five or a six or a seven membered ring optionally containing one or more double bonds and optionally containing one or more heteroatoms selected from O, N, or S.

34. The use as claimed in claim 33, wherein said medicament is useful in the treatment and/or prevention of diabetic disorders and aging-related diseases, caused by accumulation of AGE.

35. The use as claimed in claim 33, wherein said medicament is useful in the treatment and/or prevention of vascular and neurovascular disorders caused by accumulation of AGE.

36. The use as claimed in claim 33, wherein said medicament is useful in the treatment and/or prevention of kidney disease, nerve damage, retinopathy, immunological disorders, oxidative stress, atherosclerosis, microangiopathy and endothelial dysfunctions caused by accumulation of AGE.

37. The use as claimed in claim 33, wherein said medicament is useful in the treatment and/or prevention of alzheimer disease, restenosis, abnormal tissue hindrance in peritoneal dialysis and erectile dysfunction caused by accumulation of AGE.

38. The use as claimed in claim 33, wherein said medicament is useful in the treatment and/or prevention of inflammatory disorders and discoloration of teeth and other organ dysfunctions, caused by accumulation of AGE.

39. The use as claimed in claim 33 wherein said compound used in the manufacture of medicament useful for inhibiting the formation of AGE in a mammal is selected from the group consisting of:

- a) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

116

115

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- b) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl methyl) oxazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- c) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethyl pyridinium-4-thio} methyl-pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- d) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl} pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- e) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-phenylmethyl]-1-{2-pyridyl}-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- f) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl-1-pyridyl} pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- g) 1-{2-(cyclopropylamino)- 2-oxoethyl} 3-[3-{(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl) methyl}-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- h) 1-{2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl}-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) ethyl}-pyrazol-5-yl]- pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- i) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- j) 3,5-bis- [1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-pyridinium-3-yl]-pyrazole dibromide and pharmaceutically acceptable salts thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- k) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- l) 1-(2-(5'-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- m) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl) 3-[1-phenyl,4-{(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl) methyl}] pyrazol-5-yl]- pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- n) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]- pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- o) 1-(2-cyclopropylamino- 2-oxoethyl) 3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- p) 1-(2-(4-benzyl-1-piperidiny)-2-oxoethyl) 3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]-

117



WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- q) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 5 r) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- s) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- t) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 10 u) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- v) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 15 w) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- x) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- y) 1-[2-(1-adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 20 z) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)-1-phenylpyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- aa) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 25 bb) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- cc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 30 dd) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- ee) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- ff) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-5-yl)methyl)pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 5 gg) 1-(2-(5-chloro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- hh) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- ii) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-5-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 10 jj) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- kk) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 15 ll) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- mm) 3-[(3-phenylethyl) pyrazol-5-yl] pyridine hydrochloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- nn) 3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridine hydrochloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 20 oo) 3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl) pyrazol-5-yl] pyridine or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- pp) 3-[3-(2-cyclohexylethyl)-pyrazol-5-yl] pyridine or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 25 qq) 1-(2-naphthyl-2-oxo ethyl)-3[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- rr) 1-(phenylmethyl)-3[(3-phenyl methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 30 ss) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxo ethyl)-3[(3-(1-naphthyl)pyrazol-5-yl)pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- tt) 1-(2-phenyl-2oxoethyl)-3[3(thienyl-2-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 35 uu) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3(3-phenyl ethyl) pyrazol-5-

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 5 vv) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxo-ethyl)-3-[(3-(3-phenoxy-propyl)pyrazol-5-yl)]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- ww) 1-(isopropyl)-3[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 10 xx) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiophenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- yy) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3[(3-(N-methyl-indole-3-yl-methyl)pyrazol-5-yl)]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 15 zz) 1-(2-naphthyl-2-oxo-ethyl)-3[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 20 aaa) 1-(2-(1,4-benzodioxane-6-yl-amino-2-oxoethyl)-3[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl])pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- bbb) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxo-ethyl)-3[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]-5-bromo-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 25 ccc) 1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethyl)-3[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]quinolinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and
- ddd) 3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]quinoline or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 30 40. A method for treating and/or preventing diseases caused by accumulation of AGE in a mammal, by inhibiting the formation of AGE, within said mammal, which comprises, administering an effective amount of a compound of formula(I) as defined in claim 1, either singly, or in combination with other drugs for antidiabetic therapy in a
- 35 pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient.
41. The method as claimed in claim 40, wherein the disease caused to be treated and/or prevented thereby is selected from diabetes and aging related vascular and neurovascular disorders.
- 40 42. The method as claimed in claim 40, wherein the disease caused to be treated and/or prevented thereby is selected from alzheimer disease, restenosis, abnormal tissue

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

hindrance in peritoneal dialysis and erectile dysfunction.

43. The method as claimed in claim 40, wherein the disease caused to be treated and/or prevented thereby is selected from nephrological disorder, neurological disorder, atherosclerosis, retinal disorder, inflammatory disorder, immunological disorder, oxidative stress, non-enzymatic browning of oral cavity, endothelial or other organ dysfunction and growth impairment.

44. The method as claimed in claim 40 wherein said compound is selected from the group consisting of:

- a) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 15 b) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl methyl) oxazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- c) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethyl pyridinium-4-thio} methyl-pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 20 d) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl} pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- e) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{3-phenylmethyl}-1-(2-pyridyl)-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 25 f) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl-1-pyridyl} pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- g) 1-(2-(cyclopropylamino)-2-oxoethyl)-3-[(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl) methyl]-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 30 h) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-{3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) ethyl}-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- i) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- j) 3,5-bis- [1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-pyridinium-3-yl]-pyrazole dibromide and

(21)

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- pharmaceutically acceptable salts thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- k) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 5 l) 1-(2-(5'-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- m) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl) 3-[1-phenyl-3-[(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl)methyl]] pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 10 n) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- o) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl) 3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- p) 1-(2-(4-benzyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl) 3-[(3-phenoxy-methyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 15 q) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- r) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl)methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 20 s) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- t) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexyl ethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 25 u) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- v) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- w) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 30 x) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxy-methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- y) 1-[2-(1-adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- z) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)]-1-phenylpyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 5 aa) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- bb) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- cc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 10 dd) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- ee) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxymethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 15 ff) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- gg) 1-(2-(5-chloro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxymethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 20 hh) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- ii) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 25 jj) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- kk) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- ll) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 30 mm) 3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridine hydrochloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- nn) 3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridine hydrochloride or a

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- pharmaceutically acceptable salt thereof;
- oo) 3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl) pyrazol-5-yl] pyridine or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 5 pp) 3-[3-(2-cyclohexyl-ethyl)-pyrazol-5-yl] pyridine or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- qq) 1-(2-naphthyl-2-oxo ethyl)-3[(3-phenoxy-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- rr) 1-(phenylmethyl)-3[(3-phenyl methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 10 ss) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxo ethyl)-3[(3-(1-naphthyl)pyrazol-5-yl)pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- tt) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3[(3-thienyl-2-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 15 uu) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(2-phenyl ethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- vv) 1-(2-(5-methyl 2-thienyl)-2-oxo ethyl)-3-[3-(3-phenoxy propyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 20 ww) 1-(isopropyl)-3[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 25 xx) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiophenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- yy) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3[(3-(N-methyl-indole-3-yl methyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chlorid or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 30 zz) 1-(2-naphthyl-2-oxo-ethyl)-3[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 35 aaa) 1-(2-(1,4 benzodioxane-6-yl-amino-2-oxoethyl)-3[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- bbb) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxo ethyl)-3[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]-5 bromo-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 40 ccc) 1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethyl)-3[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]quinolinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof and
- 45 ddd) 3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]quinoline or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

45. A method as claimed in claim 41, 42 or 43, wherein said compound is selected from the group consisting of:

- a) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- b) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl methyl) oxazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- c) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethyl pyridinium-4-thio) methyl-pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- d) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- e) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)-1-(2-pyridyl)-pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- f) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl-1-pyridyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- g) 1-[2-(cyclopropylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl) methyl)-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- h) 1-[2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl]-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) ethyl)-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- i) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- j) 3,5-bis- [1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-pyridinium-3-yl]-pyrazole dibromide and pharmaceutically acceptable salts thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- k) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- l) 1-(2-(5'-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- m) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-phenyl-3-[(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl) methyl] pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt

122



WO 02/085897

PCT/IB02/01137

thereof;

- a) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- o) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- p) 1-(2-(4-benzyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- q) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- r) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethyl) pyrazol-1-yl) methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- s) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- t) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexyl ethyl)pyrazol-5-yl) pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- u) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl) pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- v) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl) pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- w) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- x) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- y) 1-[2-(1-adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- z) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl)} 1-phenylpyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- aa) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- bb) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl) pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

126

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- ec) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxy)methyl] pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- dd) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenyl)methyl] pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 5 ee) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxy)methyl] pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- ff) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 10 gg) 1-(2-(5-chloro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxy)methyl] pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- hh) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxy)methyl] pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- ii) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 15 jj) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxy)methyl] pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- kk) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 20 ll) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenoxy)methyl] pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- mm) 3-[(3-phenyl)methyl] pyrazol-5-yl] pyridine hydrochloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 25 nn) 3-[(3-phenoxy)methyl] pyrazol-5-yl] pyridine hydrochloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- oo) 3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl) pyrazol-5-yl] pyridine or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- pp) 3-{3-(2-cyclohexyl-ethyl)-pyrazol-5-yl] pyridine or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 30 qq) 1-(2-naphthyl-2-oxo ethyl)-3[(3-phenoxy)methyl]pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- rr) 1-(phenyl)methyl)-3[(3-phenyl methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a

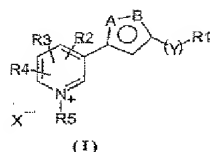
WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 5 ss) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3[(3-(1-naphthyl)pyrazol-5-yl)pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- tt) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3[(3-(thienyl-2-yl-methyl)pyrazol-5-yl)pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 10 uu) 1-(2-(3-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-phenyl ethyl) pyrazol-5-yl)pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- vv) 1-(2-(5-methyl 2-thienyl)-2-oxo ethyl)-3-[(3-(3-phenoxy propyl)pyrazol-5-yl)pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 15 ww) 1-(isopropyl)-3[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- xx) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3-thiophenylmethyl)pyrazol-5-yl)pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 20 yy) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3[(3-(N-methyl-indole-3-yl methyl) pyrazol-5-yl)pyridinium chlorid or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- zz) 1-(2-naphthyl-2-oxo-ethyl)-3[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 25 asu) 1-(2-(1,4 benzodioxane-6-yl-amino-2-oxoethyl)-3[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 30 bbb) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxo ethyl)-3[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]-5 bromo-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- ccc) 1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethyl)-3[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]quinolinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof and
- 35 ddd) 3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]quinoline or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 40
46. Use of a compound represented by formula (I) or its pharmaceutically acceptable salt

WO 02/085897

PCT/IB02/01137



in the manufacture of a medicament useful for scavenging free radicals from the body cells of a mammal,

5 wherein,

R<sub>1</sub> is hydrogen or selected from linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) alkenyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) cycloalkyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) cycloalkenyl, bicycloalkyl, bicycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl and wherein one or more heteroatoms when present are independently selected from O, N, or S and is optionally substituted, wherein the substituents are selected from a first group consisting of halogen, hydroxy, nitro, cyano, amino, oxo and oxime or from a second group consisting of linear or branched (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) alkyl, (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) cycloalkyl, alkylcycloalkyl, perhaloalkyl, perhalocycloalkyl, aryl, aralkyl, alkylaryl, alkylheteroaryl, aralkoxyalkyl, perhaloaryl, alkylheterocycloalkyl, heterocyclyloalkyl, perhaloheterocyclyloalkyl, 15 heteroaryl, heteroaralkyl, alkylaryl, perhaloheteroaryl, acyl, alkoxyalkyl, thioalkyl and thioaryl, wherein the substituents from said second group are optionally substituted by R<sub>10</sub> and are optionally and independently bridged by -(CO)O-, -(CO)NH-, -NH-, -NR<sub>6</sub>-, -O-, -S-, -(SO)-, -(SO<sub>2</sub>), -(SO<sub>2</sub>)NH-, or -NH(CO)-;

20 Y is selected from the group consisting of null, (C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub>) alkyl-Z or (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) alkyl, wherein Z is selected from sulfur, oxygen or nitrogen;

A and B are independently selected from NH, NR<sub>6</sub>, sulfur, oxygen or carbon to form a heteroarematic ring system;

25

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are independently selected from a first group consisting of hydrogen, halogen, NO<sub>2</sub>, N=C(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>), -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -OR<sub>8</sub>, perhaloalkyl, -(CO)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -(CO)R<sub>8</sub>, -

170

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

(CO)OR<sub>8</sub>, -O(CO)R<sub>8</sub>, -NH(CO) R<sub>8</sub> or from a second group consisting of linear or branched (C1-C12)alkyl, (C2-C12)alkenyl, (C3-C7)cycloalkyl, (C5-C7)cycloalkenyl, bicycloalkyl, bicycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, wherein one or more members of said second group when present are optionally substituted by R10 and wherein one or more heteroatoms when present are independently selected from O, N, or S;

R5 is null or selected from the group consisting of linear or branched (C1-C12)alkyl, (C2-C12)alkenyl, (C3-C7)cycloalkyl, (C5-C7)cycloalkenyl, bicycloalkyl; CH<sub>2</sub>(CO)R<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>(CO)NHR<sub>8</sub>, CH<sub>2</sub>(CO)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, and CH<sub>2</sub>(CO)OR<sub>7</sub> which are optionally substituted by R10;

R<sub>6</sub> and R<sub>7</sub> are independently selected from the group consisting of linear or branched (C1-C6) alkyl, (C3-C7)cycloalkyl, alkylcycloalkyl, perhaloalkyl, perhalocycloalkyl, aryl, aralkyl, alkylaryl, alkylheteroaryl, aralkoxyalkyl, perhaloaryl, alkylheterocycloalkyl, heterocyclyloalkyl, perhaloheterocyclyloalkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, alkylaryl, perhaloheteroaryl, acyl, benzoyl, alkoxyalkyl, thioalkyl and thioaryl wherein members of said group are optionally substituted by R10;

R<sub>8</sub> and R<sub>9</sub> are independently selected from the group consisting of linear or branched (C1-C12)alkyl, alkoxyaryl, alkoxyalkyl, alkoxycycloalkyl, alkoxyaryl, perhaloalkyl, (C2-C12)alkenyl, (C3-C7)cycloalkyl, perhalocycloalkyl, haloheterocycloalkyl, cyanoheterocycloalkyl, perhaloheterocycloalkyl, (C3-C7)cycloalkenyl, bicycloalkyl, bicycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, perhaloaryl, perhaloheteroaryl wherein substituents of said group are optionally substituted by R10;

R10 is selected from halogen, hydroxy, nitro, cyano, amino, oxo, perhaloalkyl (C1-C6), or oxime;

X is selected from group comprising of a halide ion, acetate ion, perchlorate ion, sulfonate ion, oxalate ion, citrate ion, tosylate ion, malate ion, mesylate ion, carbonate ion, sulfite ion, phosphoric hydrogen ion, phosphonate ion, phosphate ion, BF<sub>4</sub><sup>-</sup> and PF<sub>6</sub><sup>-</sup>.

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

provided when the groups / substituents are present on same or adjacent carbon or nitrogen atoms they together may optionally form a five or a six or a seven membered ring optionally containing one or more double bonds and optionally containing one or more heteroatoms selected from O, N, or S.

5

47. The use as claimed in claim 46 wherein the said medicament is useful for treatment of disease selected from the group consisting of:

- a) Neurodegenerative disorders,
- b) Diabetes and Diabetic Vascular Disorders,
- 10 c) Intestinal Diseases,
- d) Liver Diseases,
- e) Cancers,
- f) Cardiac Diseases,
- g) Ophthalmic Disorders,
- 15 h) HIV Disease,
- i) Respiratory Disease and
- j) Renal Diseases

48. The use as claimed in claim 46 wherein said compound is selected from the group consisting of:

20

- a) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- b) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl methyl) oxazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 25 c) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethyl pyridinium-4-thio) methyl-pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- d) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 30 e) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)-1-(2-pyridyl)-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- f) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl-1-pyridyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- g) 1-{2-(cyclopropylamino)-2-oxoethyl}-3-[3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- h) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)ethyl]-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- i) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- j) 3,5-bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-pyridinium-3-yl]-pyrazole dibromide and pharmaceutically acceptable salts thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- k) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- l) 1-(2-(5'-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- m) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-phenyl-3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- n) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- o) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- p) 1-(2-(4-benzyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- q) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- r) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- s) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- t) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl)pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- u) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- v) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl)] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- w) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- x) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- y) 1-(2-(1-adamantylamino)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- z) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl) 1-phenyl-pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- aa) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- bb) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl)] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- cc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- dd) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- ee) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- ff) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- gg) 1-(2-(5-chloro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- hh) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- ii) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl)pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- jj) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-



WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- yl)pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- kk) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- ll) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 5 mm) 3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridine hydrochloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- nn) 3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridine hydrochloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- oo) 3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl) pyrazol-5-yl] pyridine or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 10 pp) 3-(2-cyclohexyl-ethyl)-pyrazol-5-yl] pyridine or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- qq) 1-(2-naphthyl-2-oxo-ethyl)-3[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 15 rr) 1-(phenylmethyl)-3[(3-phenyl methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- ss) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxo-ethyl)-3[(3-(1-naphthyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 20 tt) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3[3(thienyl-2-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- uu) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3(2-phenyl ethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 25 vv) 1-(2-(5-methyl 2-thienyl)-2-oxo-ethyl)-3-[3-(3-phenoxy propyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 30 ww) 1-(isopropyl)-3[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- xx) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiophenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 35 yy) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3[(3-(N-methyl-indole-3-yl methyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 40 zz) 1-(2-naphthyl-2-oxo-ethyl)-3[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- aaa) 1-(2-(1,4-benzodioxane-6-yl-amino-2-oxoethyl)-3-(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl)pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 5 bbb) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]-5-bromopyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- ccc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]quinolinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof and
- 10 ddd) 3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]quinoline or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
49. The use as claimed in Claim 47, wherein said compound is selected from the group comprising of:
- 15 a) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- b) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl methyl) oxazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 20 c) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethyl pyridinium-4-thio} methyl-pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- d) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl} pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 25 e) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)-1-(2-pyridyl)-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- f) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl-1-pyridyl} pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 30 g) 1-[2-(cyclopropylamino)-2-oxoethyl] 3-[3-{(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl) methyl}-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- h) 1-(2-{4-nitro-2-thienyl}-2-oxoethyl)-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) ethyl}-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 35 i) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- j) 3,5-bis- [1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-pyridinium-3-yl]-pyrazole dibromide and pharmaceutically acceptable salts thereof or a pharmaceutically acceptable salt

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- thereof;
- k) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]-  
pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- l) 1-(2-(3'-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]  
pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 5 m) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl) 3-{[1-phenyl,3-{(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl)  
methyl}] pyrazol-5-yl}-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt  
thereof;
- n) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]- pyridinium  
10 bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- o) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl) 3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-  
yl]-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- p) 1-(2-(4-benzyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl) 3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]-  
pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 15 q) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl) pyrazol-5-  
yl]-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- r) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl)  
methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt  
thereof;
- 20 s) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium  
chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- t) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexyl ethyl)pyrazol-5-yl]  
pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- u) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl]  
25 pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- v) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium  
chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- w) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenylmethyl) pyrazol-  
5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 30 x) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium  
chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- y) 1-[2-(1-adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]  
pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- z) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl) 1-phenyl-  
pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;
- 5 aa) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-  
yl)-methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt  
thereof ;
- bb) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]  
pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;
- cc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]  
pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;
- 10 dd) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-  
yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;
- ee) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]  
pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;
- 15 ff) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol -  
1-yl)methyl)pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable  
salt thereof ;
- gg) 1-(2-(5-chloro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]  
pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;
- 20 hh) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]  
pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;
- ii) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-  
methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt  
thereof ;
- 25 jj) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-  
yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;
- kk) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3- (2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl]  
pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;
- ll) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]  
pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;
- 30 mm) 3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridine hydrochloride or a  
pharmaceutically acceptable salt thereof ;
- nn) 3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridine hydrochloride or a  
pharmaceutically acceptable salt thereof ;

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- oo) 3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl] pyrazol-5-yl] pyridine or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- pp) 3-[3-(2-cyclohexyl-ethyl)-pyrazol-5-yl] pyridine or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 5 qq) 1-(2-naphthyl-2-oxo ethyl)-3[(3-phenoxy)methyl]pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- rr) 1-(phenylmethyl)-3[(3-phenyl methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 10 ss) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxo ethyl)-3[(3-(1-naphthyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- tt) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3[(3-(thienyl-2-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 15 uu) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3(2-phenyl ethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- vv) 1-(2-(5-methyl 2-thienyl)-2-oxo ethyl)-3-[3-(3-phenoxy propyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 20 ww) 1-(isopropyl)-3[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- xx) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiophenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 25 yy) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3[(3-(N-methyl-indole-3-yl methyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 30 zz) 1-(2-naphthyl-2-oxo-ethyl)-3[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 35 aaa) 1-(2-(1,4 benzodioxane-6-yl-amino-2-oxoethyl)-3[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- bbb) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxo ethyl)-3[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]-5 bromo-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 40 ccc) 1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethyl)-3[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]quinolinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof and
- 45 ddd) 3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]quinoline or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

50. A method of scavenging free radical in the body cells comprising administering to a mammal in need of scavenging free radical from its body cells an effective amount of a compound of formula (I), either singly or in combination with other antioxidants in a pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient.

51. A method as claimed in claim 50, wherein said compound is selected from the group consisting of:

- a) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- b) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl methyl) oxazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- c) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethyl pyridinium-4-thio} methyl-pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- d) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl} pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- e) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)-1-(2-pyridyl)-pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- f) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl-1-pyridyl} pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- g) 1-[2-(cyclopropylamino)-2-oxoethyl]-3-[3-{(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl) methyl}-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- h) 1-[2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl]-3-[3{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) ethyl}-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- i) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- j) 3,5-bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-pyridinium-3-yl]-pyrazole dibromide and pharmaceutically acceptable salts thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- k) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- l) 1-(2-(5'-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- m) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl) 3-[(1-phenyl-3-[(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl) methyl]) pyrazol-5-yl]- pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 5 n) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]- pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- o) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl) 3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 10 p) 1-(2-(4-benzyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl) 3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- q) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 15 r) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl) methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- s) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 20 t) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- u) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- v) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 25 w) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- x) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 30 y) 1-[2-(1-adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(1-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- z) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)] 1-phenyl-pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- aa) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- yl)-methyl] pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- bb) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 5 cc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- dd) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- ee) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 10 ff) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethyl ) -1-yl)methyl]pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- gg) 1-(2-(5-chloro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 15 hh) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- ii) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 20 jj) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- kk) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3- (2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 25 ll) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- mm) 3-[(3-phenylethyl) pyrazol-5-yl] pyridine hydrochloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- nn) 3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridine hydrochloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 30 oo) 3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl) pyrazol-5-yl] pyridine or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- pp) 3-[3-(2-cyclohexyl-ethyl)-pyrazol-5-yl] pyridine or a pharmaceutically



WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- acceptable salt thereof;
- qq) 1-(2-naphthyl-2-oxo ethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 5 rr) 1-(phenylmethyl)-3-[(3-phenyl methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- ss) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxo ethyl)-3-[(3-(1-naphthyl)pyrazol-5-yl)pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 10 tt) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-thienyl-2-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- uu) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(2-phenyl ethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 15 vv) 1-(2-(5-methyl 2-thienyl)-2-oxo ethyl)-3-[3-(3-phenoxy propyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- ww) 1-(isopropyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 20 xx) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiophenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- yy) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(N-methyl-indole-3-yl methyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chlorid or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 25 zz) 1-(2-naphthyl-2-oxo-ethyl)-3-[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 30 aaa) 1-(2- (1,4 benzodioxane-6-yl-amino-2-oxoethyl)-3 [(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- bbb) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxo ethyl)-3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]-5 bromo-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 35 ccc) 1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]quinolinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof and
- 40 ddd) 3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]quinoline or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
52. A method of treating diseases caused by accumulation of free radicals in the body cells of a mammal comprising treating a mammal affected by such disease with an
- 45 effective amount of a compound of formula (I) as defined in claim 1.

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

53. The method as claimed in claim 52 wherein said compound is selected from the group consisting of:

- a) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 5 b) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl methyl) oxazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- c) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethyl pyridinium-4-thio} methyl-pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 10 d) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl} pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- e) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-phenylmethyl-1-(2-pyridyl)-pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 15 f) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl-1-pyridyl} pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- g) 1-(2-(cyclopropylamino)-2-oxoethyl)-3-[3-{(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl) methyl}-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 20 h) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) ethyl}-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- i) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 25 j) 3,5-bis- [1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-pyridinium-3-yl]-pyrazole dibromide and pharmaceutically acceptable salts thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- k) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 30 l) 1-(2-(5'-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- m) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-phenyl-3-(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl) methyl] pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- n) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;
- o) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;
- 5 p) 1-(2-(4-benzyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;
- q) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;
- 10 r) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl) methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;
- s) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;
- 15 t) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexyl ethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;
- u) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;
- v) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;
- 20 w) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;
- x) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;
- 25 y) 1-(2-(1-azanastylamino)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;
- z) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl) 1-phenyl-pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;
- 30 aa) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;
- bb) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;
- cc) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;  
 dd) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;  
 ee) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;  
 5 ff) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethyl)-1-methyl)pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;  
 gg) 1-(2-(5-chloro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;  
 10 hh) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;  
 ii) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethyl)pyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;  
 15 jj) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;  
 kk) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;  
 20 ll) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;  
 mm) 3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridine hydrochloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;  
 nn) 3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridine hydrochloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;  
 25 oo) 3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl) pyrazol-5-yl] pyridine or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;  
 pp) 3-[3-(2-cyclohexyl-ethyl)-pyrazol-5-yl] pyridine or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;  
 30 qq) 1-(2-naphthyl-2-oxoethyl)-3[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;  
 rr) 1-(phenylmethyl)-3[(3-phenyl methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- ss) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxo ethyl)-3[(3-(1-naphthyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 5 dt) 1-(2-phenyl-2-oxoethyl)-3[3(thienyl-2-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- uu) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3(2-phenyl ethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 10 vv) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxo ethyl)-3-[3-(3-phenoxy propyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- ww) 1-(isopropyl)-3[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 15 xx) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiophenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- yy) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3[(3-(N-methyl-indole-3-yl methyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 20 zz) 1-(2-naphthyl-2-oxo-ethyl)-3[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- aaa) 1-(2-(1,4 benzodioxane-6-yl-amino-2-oxoethyl)-3[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- bbt) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxo ethyl)-3[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]-5 bromo- pyridinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- 30 ccc) 1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethyl)-3[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]quinolinium chloride or a pharmaceutically acceptable salt thereof and
- ddd) 3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]quinoline or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 35

54. The method as claimed in claim 52, wherein the diseases caused to be treated are selected from the group consisting of:

- a) Neurodegenerative disorders,
- 40 b) Diabetes and Diabetic Vascular Disorders,
- c) Intestinal Diseases,
- d) Liver Diseases,
- e) Cancers,
- f) Cardiac Diseases,

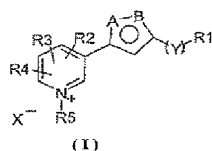
WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- g) Ophthalmic Disorders,
- h) HIV Disease,
- i) Respiratory Disease and
- j) Renal Diseases

5

55. A cosmetic composition comprising a compound represented by formula(I) :



or its cosmetically acceptable salt in admixture with a cosmetically acceptable diluent,  
 10 carrier or excipient wherein

R<sub>1</sub> is hydrogen or selected from linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) alkenyl,  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) cycloalkyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) cycloalkenyl, bicycloalkyl, bicycloalkenyl,  
 heterocycloalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl and wherein one or more  
 15 heteroatoms when present are independently selected from O, N, or S and is optionally  
 substituted, wherein the substituents are selected from a first group consisting of  
 halogen, hydroxy, nitro, cyano, amino, oxo and oxime or from a second group  
 consisting of linear or branched (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) alkyl, (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) cycloalkyl, alkylcycloalkyl,  
 perhaloalkyl, perhalocycloalkyl, aryl, aralkyl, alkylaryl, alkylheteroaryl, aralkoxyalkyl,  
 20 perhaloaryl, alkylheterocycloalkyl, heterocyclyloalkyl, perhaloheterocyclyloalkyl,  
 heteroaryl, heteroaralkyl, alkylaryl, perhaloheteroaryl, acyl, alkoxyalkyl, thioalkyl and  
 thioaryl, wherein the substituents from said second group are optionally substituted by  
 R<sub>10</sub> and are optionally and independently bridged by -(CO)O-, -(CO)NH-, -NH-, -NR<sub>8</sub>-,  
 -O-, -S-, -(SO)-, -(SO<sub>2</sub>)-, -(SO<sub>2</sub>)NH-, or -NH(CO)-.

25

Y is selected from the group consisting of null, (C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub>) alkyl-Z or (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) alkyl,

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

wherein Z is selected from sulfur, oxygen or nitrogen;

A and B are independently selected from NH, NR<sub>6</sub>, sulfur, oxygen or carbon to form a heteroaromatic ring system;

- 5 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are independently selected from a first group consisting of hydrogen, halogen, NO<sub>2</sub>, N=C(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>), -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -OR<sub>8</sub>, perhaloalkyl, -(CO)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -(CO)R<sub>8</sub>, -(CO)OR<sub>8</sub>, -O(CO)R<sub>8</sub>, -NH(CO)R<sub>8</sub> or from a second group consisting of linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alkenyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkenyl, bicycloalkyl, bicycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, 10 wherein one or more members of said second group when present are optionally substituted by R<sub>10</sub> and wherein one or more heteroatoms when present are independently selected from O, N, or S;
- 15 R<sub>5</sub> is null or selected from the group consisting of linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alkenyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkenyl, bicycloalkyl, CH<sub>2</sub>(CO)R<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>(CO)NHR<sub>8</sub>, CH<sub>2</sub>(CO)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, and CH<sub>2</sub>(CO)OR<sub>7</sub> which are optionally substituted by R<sub>10</sub>;
- 20 R<sub>6</sub> and R<sub>7</sub> are independently selected from the group consisting of linear or branched (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) alkyl, (C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)cycloalkyl, alkylcycloalkyl, perhaloalkyl, perhalocycloalkyl, aryl, aralkyl, alkylaryl, alkylheteroaryl, aralkoxyalkyl, perhaloaryl, alkylheterocycloalkyl, heterocyclyloalkyl, perhaloheterocyclyloalkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, alkylaryl, perhaloheteroaryl, acyl, benzoyl, alkoxycalkyl, thioalkyl and thioaryl wherein members of said group are optionally substituted by R<sub>10</sub>;
- 25 R<sub>8</sub> and R<sub>9</sub> are independently selected from the group consisting of linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl, alkoxyaryl, alkoxycalkyl, alkoxycycloalkyl, alkoxyaryl, perhaloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alkenyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, perhalocycloalkyl, haloheterocycloalkyl, cyanoheterocycloalkyl, perhaloheterocycloalkyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkenyl, bicycloalkyl, bicycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, perhaloaryl, perhaloheteroaryl wherein substituents of said group are optionally substituted by R<sub>10</sub>;

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

R<sub>10</sub> is selected from halogen, hydroxy, nitro, cyano, amino, oxo, perhaloalkyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), or oxime;

5 X is selected from group comprising of a halide ion, acetate ion, perchlorate ion, sulfonate ion, oxalate ion, citrate ion, tosylate ion, maleate ion, mesylate ion, carbonate ion, sulfite ion, phosphoric hydrogen ion, phosphonate ion, phosphate ion, BF<sub>4</sub><sup>-</sup> and PF<sub>6</sub><sup>-</sup>

provided when the groups / substituents are present on same or adjacent carbon or nitrogen atoms they together may optionally form a five or a six or a seven membered  
10 ring optionally containing one or more double bonds and optionally containing one or more heteroatoms selected from O, N, or S.

55. The composition as claimed in claim 55, which is suitable for

- a) reversing and preventing wrinkles,
- 15 b) reversing and preventing fine lines,
- c) promoting epidermal growth,
- d) photo protection,
- e) reversing and preventing skin discoloration,
- f) reversing and preventing age spots,
- 20 g) conditioning and preventing dryness,
- h) reversing and preventing stretch marks,
- i) reversing and preventing blemishes,
- j) skin care/ skin conditioning,
- k) reversing and preventing senile xerosis,
- 25 l) conditioning and preventing sun burns,
- m) preventing and reversing the loss of collagen,
- n) improving skin texture,
- o) improving skin tone,
- p) enhancing of skin thickness,
- 30 q) decreasing pore size,
- r) restoring skin luster,
- s) minimizing signs of fatigue,
- t) reducing acne,



WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- u) treatment of Telangiectasia or
- v) improving the aesthetic appearance of hair and nails.

57. A composition useful for the cosmetic application comprising an effective amount  
 5 of a compound, with free radical scavenger, AGE breaker and AGE inhibitor activity,  
 as defined in claim 55 or its cosmetically acceptable salts contained in a cosmetically  
 acceptable carrier wherein said composition is effective for atleast one of the following  
 applications:

- 10 a) reversal and prevention of wrinkles,
- b) reversal and prevention of fine lines,
- c) promotion of epidermal growth,
- d) photo protection of skin,
- e) reversal and prevention of skin discoloration,
- 15 f) reversal and prevention of age spots,
- g) conditioning and prevention of dry spot,
- h) reversal and prevention of stretch marks,
- i) reversal and prevention of blemishes,
- j) skin care and conditioning,
- 20 k) reversal and prevention of scale xerosis,
- l) conditioning and prevention of sun burns,
- m) preventing and reversing the loss of collagen,
- n) improving skin texture,
- o) improving skin tone,
- 25 p) enhancing of skin thickness,
- q) decreasing pore size,
- r) restoring skin luster,
- s) minimizing signs of fatigue,
- t) reducing acne,
- 30 w) treatment of Telangiectasia and
- v) improving aesthetic appearance of hair and nails.

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

58. The composition as claimed in claim 55 or 57, in the form of a solution, gel, ointment, lotion, cream, microemulsion aerosol, dispersion or milk.

59. A method of cosmetic application with reversing and preventing effects on aging and wrinkling of the skin, by scavenging free radicals, comprising applying an effective amount of a cosmetic composition comprising a compound having the formula(I) as defined in claim 55 or its cosmetically acceptable salts contained in a cosmetically acceptable carrier.

60. A method of cosmetic application with reversing and preventing effects on aging and wrinkling of the skin,  
(a) by scavenging free radicals, (b) inhibiting formation of AGE and (c) breaking preformed AGE,

comprising applying an effective amount of a cosmetic composition comprising a compound with free radical scavenger, AGE-breaker and AGE-inhibitor activity having the formula(I) as defined in Claim 55 or its cosmetically acceptable salts contained in a cosmetically acceptable carrier.

61. The method as claimed in claim 59 or 60, wherein the effective amount is effective for reversing and preventing of ageing.

62. The method as claimed in claim 61, wherein aging is extrinsic aging and/or intrinsic aging.

63. The method as claimed in claim 62, wherein aging is extrinsic aging.

64. The method of cosmetic application as claimed in claim 60 wherein said composition has reversing and preventing effects on atleast one of the following :

- i) fine lines,
- ii) skin discoloration
- iii) age spots
- iv) stretch marks
- v) blemishes

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- vi) senile xerosis and
- vii) preventing and reversing loss of collagen

65. A method of cosmetic application with conditioning and preventing effects in skin dryness and /or sun burns comprising applying an effective amount of a cosmetic composition comprising a compound having the formula (I) as defined in claim 55 or cosmetically acceptable salts thereof contained in a cosmetically acceptable carrier.

66. A method of cosmetic application with effects of promoting epidermal growth and/or photo protection, improving skin texture, improving skin tone, enhancing skin thickness, decreasing pore size, restoring skin luster, minimizing signs of fatigue, reducing tone, treatment of telangiectasia comprising applying an effective amount of a cosmetic composition comprising a compound with free radical scavenger, AGE breaker and AGE inhibitor activity having the formula(I) as defined in claim 55 or its cosmetically acceptable salts contained in a cosmetically acceptable carrier.

67. The method as claimed in claim 59 wherein said compound is selected from the group comprising of the following compounds:

- a) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- b) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(5-phenyl methyl) oxazol-3-yl] pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- c) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-(1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethyl pyridinium-4-thio) methyl-pyrazol-5-yl] pyridinium dibromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- d) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-(1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- e) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)-1-(2-pyridyl)-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- f) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl-1-pyridyl] pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- g) 1-[2-(Cyclopropylamino)-2-oxoethyl] 3-[3-(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl)

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- methoxy]-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- h) 1-{2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl}-3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methoxy]-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- 5 i) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- j) 3,5-Bis- [1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-pyridinium-3-yl]-pyrazole dibromide or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- k) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- 10 l) 1-(2-(5'-Methyl-2-Thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- m) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-phenyl-3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methoxy]pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- 15 n) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide and cosmetically acceptable salt thereof ;
- o) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- 20 p) 1-(2-(4-Benzyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- q) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methoxy)pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- r) 1-(2-(5-Methyl-2-Thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methoxy)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- 25 s) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride and or cosmetically acceptable salt thereof ;
- t) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- 30 u) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- v) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- w) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- x) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 5 y) 1-[2-(1-Adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- z) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)-1-phenylpyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salts thereof;
- aa) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 10 bb) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- cc) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 15 dd) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- ee) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 20 ff) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- gg) 1-(2-(5-Chloro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 25 hh) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- ii) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- jj) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide and cosmetically acceptable salts thereof;
- 30 kk) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- ll) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- nm) 3-[(3-Phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridine hydrochloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- 5 nn) 3-[(3-Phenoxy)methyl] pyrazol-5-yl] pyridine hydrochloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- oo) 3-[(3,5-Dimethylpyrazol-1-yl-methyl) pyrazol-5-yl] pyridine or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- pp) 3-[(2-Cyclohexyl-ethyl)-pyrazol-5-yl] pyridine or a cosmetically acceptable salts thereof ;
- 10 q) 1-(2-Naphyl-2-oxo ethyl)-3[(3-phenoxy)methyl]pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- rr) 1-(Phenylmethyl)-3[(3-phenyl methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- 15 ss) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxo ethyl)-3[(3-(1-naphthyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- tt) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3[(3-(thienyl-2-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- 20 uu) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3(2-phenyl ethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- vv) 1-(2-(5-Methyl 2-thienyl)-2-oxo ethyl)-3-[3-(3-phenoxy propyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- 25 ww) 1-(Isopropyl)-3[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- 30 xx) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiophenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- yy) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(N-methyl-indole-3-yl methyl) pyrazol-5-yl)pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 5    zz) 1-(2-Naphthyl-2-oxo-ethyl)-3-[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- aaa) 1-(2-(1,4 benzodioxane-6-yl-amino-2-oxoethyl)-3-[(3-benzylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride and/or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 10    bbb) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxo-ethyl)-3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- ccc) 1-(2-Thien-2'-yl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]quinoxinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof and
- 15    ddd) 3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl)]quinoline or a cosmetically acceptable salt thereof.
68. The method as claimed in claim 60, wherein said compound is selected from the group consisting of the following compounds:
- 20    a) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- b) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(5-phenyl methyl) oxazol-3-yl] pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 25    c) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-(1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethyl pyridinium-4-thio) methyl-pyrazol-5-yl ] pyridinium dibromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- d) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-(1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 30    e) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)-1-(2-pyridyl)-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- f) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-[(3,5 dimethylpyrazol-1-yl) methyl-1-pyridyl]

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- g) 1-[2-(Cyclopropylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl)methyl]-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 5 h) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- i) 1-[2-(Cyclopropylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 10 j) 3,5-Bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-pyridinium-3-yl]-pyrazole dibromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- k) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- l) 1-(2-(5-Methyl-2-Thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 15 m) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- n) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide and cosmetically acceptable salt thereof;
- 20 o) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- p) 1-(2-(4-Benzyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 25 q) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- r) 1-(2-(5-Methyl-2-Thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 30 s) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride and or cosmetically acceptable salt thereof;
- t) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- u) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl]



WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- v) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl)] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- w) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- 5 x) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- y) 1-[2-(1-Adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- 10 z) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl) 1-phenyl-pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salts thereof ;
- aa) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- 15 bb) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl)] pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- cc) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- dd) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- 20 ee) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- ff) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethyl pyrazole)methyl) pyrazol-1-yl)methyl]pyrazole-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- 25 gg) 1-(2-(5-Chloro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- hh) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- 30 ii) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl)]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- jj) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium bromide and cosmetically acceptable salts thereof ;

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- kk) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- ll) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- 5 mm) 3-[(3-Phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridine hydrochloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- nn) 3-[(3-Phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridine hydrochloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- oo) 3-[(3,5-Dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridine or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- 10 pp) 3-[3-(2-Cyclohexyl-ethyl)pyrazol-5-yl]pyridine or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- qq) 1-(2-Naphthyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- 15 rr) 1-(Phenylmethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- ss) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(1-naphthyl)pyrazol-5-yl)pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- tt) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[3-(thienyl-2-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- 20 uu) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(2-phenylethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- vv) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(3-phenoxypropyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- 25 ww) 1-(Isopropyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- xx) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiophenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- yy) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(N-methyl-indole-3-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- 30 zz) 1-(2-Naphthyl-2-oxoethyl)-3-[(3-methylpyrazol-5-yl)pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof ;
- aaa) 1-(2-(1,4-benzodioxane-6-yl-amino-2-oxoethyl)-3-[(3-

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

henylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride and or a cosmetically acceptable salt thereof;

bbb) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-((3-phenyl)pyrazol-5-yl)pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;

5 ccc) 1-(2-Thien-2'-yl)-2-oxoethyl)-3-((3-phenyl)pyrazol-5-yl)quinolinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof and

ddd) 3-((3-phenyl)pyrazol-5-yl)quinoline or a cosmetically acceptable salt thereof.

69. The method as claimed in claim 65, wherein said compound is selected from the group comprising of the following compounds:

a) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-((3-phenyl methyl) pyrazol-5-yl) pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;

15 b) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-((5-phenyl methyl) oxazol-3-yl) pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;

c) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-((1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethyl pyridinium-4-thio) methyl-pyrazol-5-yl) pyridinium dibromide or a cosmetically acceptable salt thereof;

20 d) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-((3-((1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl) pyrazol-5-yl) pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;

e) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-((3-phenylmethyl)-1-(2-pyridyl)-pyrazol-5-yl)-pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;

f) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-((3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl-1-pyridyl) pyrazol-5-yl) pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;

25 g) 1-[2-(Cyclopropylamino)-2-oxoethyl]-3-((3-(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl) methyl)-pyrazol-5-yl)-pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;

h) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-((3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl)-pyrazol-5-yl)-pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;

30 i) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-((3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl) pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;

j) 3,5-Bis- [1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-pyridinium-3-yl]-pyrazole dibromide or a cosmetically acceptable salt thereof;

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- k) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- l) 1-(2-(5'-Methyl-2-Thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 5 m) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl) 3-[1-phenyl,3-[(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl)methyl]] pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- n) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide and cosmetically acceptable salt thereof;
- 10 o) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl) 3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- p) 1-(2-(4-Benzyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl) 3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- q) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 15 r) 1-(2-(5-Methyl-2-Thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl) methyl)pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- s) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride and or cosmetically acceptable salt thereof;
- 20 t) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- u) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- v) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl) pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 25 w) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- x) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 30 y) 1-[2-(1-Adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- z) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)]1-phenylpyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salts thereof;

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- aa) 1-(2-(4-nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 5 bb) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl) pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- cc) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- dd) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 10 ee) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- ff) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethyl pyrazole)methyl) pyrazol-1-yl)methyl]pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 15 gg) 1-(2-(5-Chloro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- hh) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- ii) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 20 jj) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium bromide and cosmetically acceptable salts thereof;
- kk) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 25 ll) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- mm) 3-[(3-Phenylethyl) pyrazol-5-yl] pyridine hydrochloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- nn) 3-[(3-Phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridine hydrochloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 30 oo) 3-[(3,5-Dimethylpyrazol-1-yl-methyl) pyrazol-5-yl] pyridine or a cosmetically acceptable salt thereof;
- pp) 3-[(3-(2-Cyclohexyl-ethyl)-pyrazol-5-yl] pyridine or a cosmetically acceptable

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- salts thereof;
- qq) 1-(2-Naphthyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium  
bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 5 rr) 1-(Phenylmethyl)-3-[(3-phenyl methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a  
cosmetically acceptable salt thereof;
- ss) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(1-naphthyl)pyrazol-5-yl)pyridinium chloride  
or a cosmetically acceptable salt thereof;
- tt) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-thienyl-2-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium  
chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 10 uu) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-phenyl ethyl) pyrazol-5-  
yl)pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- vv) 1-(2-(5-Methyl 2-thienyl)-2-oxo ethyl)-3-[(3-(3-phenoxy propyl)pyrazol-5-  
yl)pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- ww) 1-(Isopropyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a  
15 cosmetically acceptable salt thereof;
- xx) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiophenylmethyl)pyrazol-5-yl]  
pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- yy) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(N-methyl-indole-3-yl methyl) pyrazol-5-  
yl)pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 20 zz) 1-(2-Naphthyl-2-oxo-ethyl)-3-[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a  
cosmetically acceptable salt thereof;
- aaa) 1-(2-(1,4 benzodioxane-6-yl-amino-2-oxoethyl) -3-[(3-phenylmethyl )  
pyrazol-5-yl]pyridinium chloride and or a cosmetically acceptable salt thereof;
- bbb) 1-(2-Thien-2-yl-2-oxo ethyl)-3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]pyridinium  
25 chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- ccc) 1-(2-Thien-2-yl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]quinolinium  
chloride or a cosmetically acceptable salt thereof and
- ddd) 3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]quinoline or a cosmetically acceptable salt  
thereof.

30

70. The method as claimed in claim 66, wherein said compound is selected from the  
group consisting of the following compounds:

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- a) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- b) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(5-phenyl methyl) oxazol-3-yl] pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 5 c) 1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-(1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethyl pyridinium-4-thio) methyl-pyrazol-5-yl] pyridinium dibromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- d) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-(1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 10 e) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)-1-(2-pyridyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- f) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl-1-pyridyl] pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- g) 1-[2-(Cyclopropylamino)-2-oxoethyl] 3-[(3-(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl) methyl)-pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 15 h) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl)-pyrazol-5-yl]- pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- i) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 20 j) 3,5-Bis- [1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-pyridinium-3-yl]-pyrazole dibromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- k) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 25 l) 1-(2-(5'-Methyl-2-Thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- m) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl) 3-[1-phenyl,3-[(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl) methyl] pyrazol-5-yl]- pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 30 n) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]- pyridinium bromide and cosmetically acceptable salt thereof;
- o) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl) 3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- p) 1-(2-(4-Benzyl-1-piperidanyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- q) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl) methyl) pyrazol-5-yl]-pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 5 r) 1-(2-(5-Methyl-2-Thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl ) methyl)pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- s) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride and or cosmetically acceptable salt thereof;
- t) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 10 u) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- v) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 15 w) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- x) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- y) 1-[2-(1-Adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 20 z) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl) 1-phenyl-pyrazol-3-yl] pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salts thereof;
- aa) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl) pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 25 bb) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- cc) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 30 dd) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl) pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- ee) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;



WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- fi) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazole)methyl)pyrazol-1-yl)methyl]pyrazol-5-yl] pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 5 gg) 1-(2-(5-Chloro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- hh) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- ii) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl)]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 10 jj) 1-(2-cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide and cosmetically acceptable salts thereof;
- kk) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl)]pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- ll) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 15 mm) 3-[(3-Phenylethyl)pyrazol-5-yl]pyridine hydrochloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- nn) 3-[(3-Phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridine hydrochloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 20 oo) 3-[(3,5-Dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridine or a cosmetically acceptable salt thereof;
- pp) 3-[(3-(2-Cyclohexyl-ethyl)pyrazol-5-yl)]pyridine or a cosmetically acceptable salt thereof;
- qq) 1-(2-Naphthyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 25 rr) 1-(Phenylethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- ss) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(1-naphthyl)pyrazol-5-yl)]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 30 tt) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[3-(thienyl-2-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- uu) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-phenylethyl)pyrazol-5-yl)]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

- vv) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3-phenoxy propyl)pyrazol-5-yl)pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- ww) 1-(Isopropyl)-3[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl] pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 5 xx) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiophenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- yy) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3[(3-(N-methyl-indole-3-yl methyl) pyrazol-5-yl)pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- zz) 1-(2-Naphthyl-2-oxo-ethyl)-3[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 10 aa) 1-(2-(1,4 benzodioxane-6-yl-amino-2-oxoethyl)-3[(3-benzylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride and or a cosmetically acceptable salt thereof;
- bbb) 1-(2-Thien-2-yl-2-oxo ethyl)-3[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof;
- 15 ccc) 1-(2-Thien-2-yl)-2-oxoethyl)-3[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]quinolinium chloride or a cosmetically acceptable salt thereof and
- ddd) 3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]quinoline or a cosmetically acceptable salt thereof.
71. The cosmetic composition as claimed in claim 55, wherein the concentration of said compound is between 0.005 to 50% by weight.
- 20 72. The cosmetic composition as claimed in claim 71, wherein the preferred concentration of said compound is between 0.25% to 5.0% by weight.
73. A cosmetic composition comprising the compound of formula (I) as defined in claim 55 or other cosmetically acceptable salts thereof and one or more agents selected from the group consisting of: emollients, emulsifiers, agents modifying skin differentiation and/or proliferation and/or pigmentation, antiparasitic agents, preservatives, alcohols, fragrances, thickening agents, humectants, colorants, silicones, exfoliating agents, keratolytic agents, retinoids, sunscreens, skin penetration enhancers, anti-inflammatory agents, vitamins, thrombolytic agents, anticoagulating agents, capillary protectants, additional antioxidants, hormones, antibacterial agents, antiviral agents,
- 25 30 steroidal anti-inflammatory agents, anaesthetics, anti-seborrheic agents, anti-dandruff

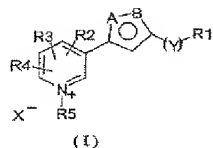
WO 02/085897

PCT/IB02/01137

agents, anti- acne agents, anti-free radical agents, analgesics, lipophilic compounds, antihistamine agents, insect repellants, skin cooling compounds, lubricants and anti-fungal agents or a mixture thereof.

74. A method of cosmetic application comprising applying an effective amount of a composition as defined in claim 73.

75. A compound represented by formula (I)



- 10 wherein

$R_1$  is alkyl or aryl group;

$Y$  is selected from the group consisting of sulfur, oxygen, nitrogen and alkyl ;

$A$  and  $B$  are independently selected from the group consisting of nitrogen, sulfur,

- 15 oxygen and carbon to form heteroaromatic ring system;

$R_2$ ,  $R_3$  and  $R_4$  are independently selected from the group consisting of F, Cl, Br, I,

$OR_7$ ,  $NO_2$ , alkyl, aryl, heteroaryl, formyl, acyl,  $C(O)NR_6R_7$ ,  $C(O)OR_6$ ,  $NR_6R_7$ ,

$N=C(R_6)(R_7)$ ,  $SiR_6$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2$  alkyl and  $SO_2$ aryl;

- 20

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

wherein  $R_2$ ,  $R_3$  and  $R_4$  are optionally joined together to form a ring system;

$X$  is selected from group consisting of a halide ion, acetate ion, perchlorate ion, sulfonate ion, oxalate ion, citrate ion, tosylate ion, malate ion, mesylate ion, carbonate ion, sulfite ion, phosphoric hydrogen ion, phosphonate ion, phosphate ion,  $BF_4^-$  and  $PF_6^-$

$R_5$  is independently selected for the group consisting of alkyl and aryl, if quaternized, otherwise both  $R_5$  and  $X$  are null.

10

$R_6$  is independently selected from the group consisting of H, alkyl, aryl and heteroaryl provided  $R_6$  may be different for  $R_2$ ,  $R_3$  and  $R_4$  in the same compound;

$R_7$  is independently selected from the group consisting of H, alkyl, aryl and heteroaryl and in each case optionally different from substituent  $R_6$ , provided  $R_7$  may be different for  $R_2$ ,  $R_3$  and  $R_4$  in the same compound,

wherein "alkyl" represents an optionally substituted hydrocarbon group joined by single carbon-carbon bonds and having 1 to 8 carbon atoms joined together which may be linear, branched or cyclic, saturated or unsaturated and said substituents when present are selected from the group consisting of F, Cl, Br, I, N, S, O and aryl with no more than three substituents present at the same time, and wherein "aryl" represents an optionally substituted aromatic group with atleast one ring having a conjugated pi-electron system, containing upto two conjugated or fused

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

ring systems.

with proviso that, when two alkyl groups are present on the same carbon or nitrogen atom, they are optionally linked together to form a cyclic structure.

5

76. The compound as claimed in claim 75, wherein the said aryl substituents when present are selected from the group consisting of carbocyclic aryl, heterocyclic aryl and biaryl groups all of which are optionally substituted and said substituents when present are selected from the groups consisting of F, Cl, Br, I, N, S, O and straight chain or  
10 branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hydrocarbon.

77. A pharmaceutical composition comprising the compound as defined in claim 75 or its pharmaceutically acceptable salts in admixture with a pharmaceutically acceptable diluent, carrier, solvent or excipient.

15

78. A method of breaking AGE in a mammal which comprises administering a to a mammal in need thereof an effective amount of the compound as defined in claim 75 or its pharmaceutically acceptable salt.

20

79. A method of treating a diabetic patient by breaking preformed AGE which comprises administering an effective amount of the compound as defined in claim 75 or its pharmaceutically acceptable salt either singly or in combination with other drugs for anti-diabetic therapy in admixture with a pharmaceutically diluent, carrier, solvent or excipient.

25

WO 02/085897

PCT/IB02/01137

80. A method of peritoneal dialysis of a diabetic patient wherein one or more compounds as defined in claim 1 is administered with the dialysis fluid used in the process of dialysis.

5

81. Use of a compound as defined in claim 1 in the preparation of a dialysis fluid useful for peritoneal dialysis of a diabetic patient.

## 【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
31 October 2002 (31.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/085897 A1(51) International Patent Classification:  
C07D 409/14, 413/14, A61K 31/4439, A61P 3/10MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/IB02/01137

(22) International Filing Date: 2 April 2002 (02.04.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

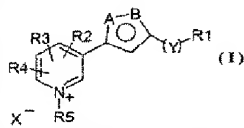
(84) Designated States (regions): AR, JP, KR, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.  
(84) Designated States (regions): AR, JP, KR, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(30) Priority Data: 60/281,580 5 April 2001 (05.04.2001) US

Declaration under Rule 4.17:  
of inventorship (Rule 4.17(b)) for US only(71) Applicant and  
(72) Inventor: SANKARANARAYANAN, Alagandi (IN/IN);  
B-7, Swastik Park, Paramahansa Road, Opp Judges'  
Bungalows, Ahmedabad - 380015, Gujarat State (IN)Published:  
with international search report  
with amended claims(74) Agents: AHUJA, Sudhir, D. et al.; D. P. Ahuja & Co., 53,  
Syed Amir Ali Avenue, Calcutta - 700019, West Bengal  
(IN)(48) Date of publication of this corrected version:  
28 November 2002(81) Designated States (regions): AT, AG, AL, AM, AN, AR, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR,  
GM, HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LI, LJ, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,(15) Information about Corrections:  
see PCT Gazette No. 48/2002 of 28 November 2002, Sec-  
tion IIFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/085897 A1

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUNDS FOR AGING-RELATED AND DIABETIC VASCULAR COMPLICATIONS



(57) Abstract: The invention discloses a new class of a five membered heterocyclic ring compounds of general formula (I) and its pharmaceutically or cosmetically acceptable salts, wherein R1, R2, R3, R4, R5, A, B, X and Y are as defined in the specification. The invention also discloses a process for preparation of these compound and their therapeutic and cosmetic applications particularly in the management of aging related and diabetic vascular complications. The compounds in question act by multiple action of an AGE (Advanced Glycation Endproduct) breaker, AGE inhibitor and free radical scavenger which make them most suitable in different therapeutic and cosmetic applications. The invention also discloses pharmaceutical and cosmetic compositions comprising these compounds and method of treatment of diseases caused by accumulation of AGE and/or free radicals in the body cells.

【手続補正書】

【提出日】平成14年10月11日(2002.10.11)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項1

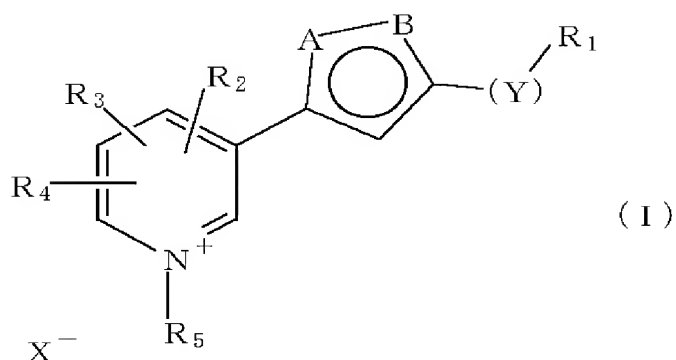
【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項1】

式( I )

【化1】



【式中、

$R_1$  は直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、( $C_5 - C_7$ ) シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ビシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルから選ばれ、ここで1個もしくはそれより多いヘテロ原子は、存在する場合、独立してO、N又はSから選ばれ且つ場合により置換されていることができ、ここで置換基はハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、オキシ及びオキシムより成る第1の群から、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_8$ ) アルキル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ペルハロアルキル、ペルハロシクロアルキル、アリール、アラルキル、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アラルコキシアルキル、ペルハロアリール、アルキルヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリロアルキル、ペルハロヘテロシクリロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルキルアリール、ペルハロヘテロアリール、アシル、アルコキシアルキル、チオアルキル及びチオアリールより成る第2の群から選ばれ、ここで該第2の群からの置換基は場合により  $R_{10}$  で置換されていることができ、そして場合により且つ独立して  $-(CO)O-$ 、 $-(CO)NH-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(SO)-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-(SO_2)NH-$  又は  $-NH(CO)-$  で架橋されていることができ；

Yはなし (null)、( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル-Z又は( $C_2 - C_{12}$ ) アルキルより成る群から選ばれ、ここでZは硫黄、酸素又は窒素から選ばれ；

A及びBは独立してNH、 $NR_6$ 、硫黄、酸素又は炭素から選ばれてヘテロ芳香環系を形成し；

$R_2$ 、 $R_3$  及び  $R_4$  は独立して水素、ハロゲン、 $NO_2$ 、 $N=C(R_8)(R_9)$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-OR_8$ 、ペルハロアルキル、 $-(CO)NR_8R_9$ 、 $-(CO)R_8$ 、 $-(CO)OR_8$ 、 $-O(CO)R_8$ 、 $-NH(CO)R_8$  より成る第1の群から、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、( $C_5 - C_7$ ) シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ビシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルより成る第2の群から選ばれ、ここで該第2の群の1個もしくはそれより多いメンバーは、存在する場合、場合により  $R_{10}$  で置換されていることができ且つここで1個もしくはそれより多いヘテロ原子は、存在する場合、独立してO、N又はSから選ば



れ；

$R_5$  はなしであるか、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、( $C_5 - C_7$ ) シクロアルケニル、ビスクロアルキル；場合により  $R_{10}$  で置換されていることができる  $CH_2(CO)R_7$ 、 $CH_2(CO)NHR_8$ 、 $CH_2(CO)NR_8R_9$  及び  $CH_2(CO)OR_7$  より成る群から選ばれ；

$R_6$  及び  $R_7$  は独立して直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_8$ ) アルキル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ペルハロアルキル、ペルハロシクロアルキル、アリール、アラルキル、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アラルコキシアルキル、ペルハロアリール、アルキルヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリロアルキル、ペルハロヘテロシクリロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルキルアリール、ペルハロヘテロアリール、アシル、ベンゾイル、アルコキシアルキル、チオアルキル及びチオアリールより成る群から選ばれ、ここで該群のメンバーは場合により  $R_{10}$  で置換されていることができ；

$R_8$  及び  $R_9$  は独立して直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、アルコキシアリール、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アルコキシアリール、ペルハロアルキル、( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、ペルハロシクロアルキル、ハロヘテロシクロアルキル、シアノヘテロシクロアルキル、ペルハロヘテロシクロアルキル、( $C_5 - C_7$ ) シクロアルケニル、ビスクロアルキル、ビスクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ペルハロアリール、ペルハロヘテロアリールより成る群から選ばれ、ここで該群の置換基は場合により  $R_{10}$  で置換されていることができ；

$R_{10}$  はハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、オキソ、ペルハロアルキル ( $C_1 - C_6$ ) 又はオキシムから選ばれ；

Xはハライドイオン、酢酸イオン、過塩素酸イオン、スルホン酸イオン、シュウ酸イオン、クエン酸イオン、トシレートイオン、マレイン酸イオン、メシレートイオン、炭酸イオン、亜硫酸イオン、リン酸水素イオン、ホスホン酸イオン、リン酸イオン、 $BF_4^-$  及び  $PF_6^-$  より成る群から選ばれ、

但し、基／置換基が同じもしくは隣接する炭素もしくは窒素原子上に存在する場合、それらは場合により一緒になって、場合により1個もしくはそれより多い二重結合を含有していることができ且つ場合によりO、N又はSから選ばれる1個もしくはそれより多いヘテロ原子を含有していることができる5もしくは6もしくは7員環を形成することができる]

により示される化合物及びその製薬学的もしくは化粧品学的に許容され得る塩。

【手続補正2】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項18

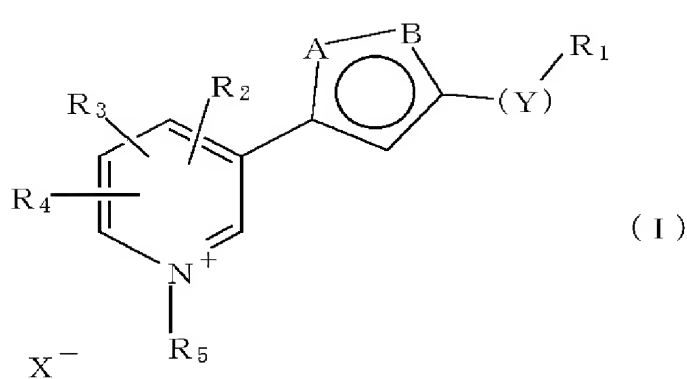
【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項18】

式(I)

【化2】



【式中、

$R_1$  は直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、( $C_5 - C_7$ ) シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ビスシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルから選ばれ、ここで1個もしくはそれより多いヘテロ原子は、存在する場合、独立してO、N又はSから選ばれ且つ場合により置換されていることができ、ここで置換基はハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、オキソ及びオキシムより成る第1の群から、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_8$ ) アルキル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ペルハロアルキル、ペルハロシクロアルキル、アリール、アラルキル、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アラルコキシアルキル、ペルハロアリール、アルキルヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリロアルキル、ペルハロヘテロシクリロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルキルアリール、ペルハロヘテロアリール、アシル、アルコキシアルキル、チオアルキル及びチオアリールより成る第2の群から選ばれ、ここで該第2の群からの置換基は場合により  $R_{10}$  で置換されていることができ、そして場合により且つ独立して  $-(CO)O-$ 、 $-(CO)NH-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(SO)-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-(SO_2)NH-$  又は  $-NH(CO)-$  で架橋されていることができ；

Yはなし、( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル-Z又は( $C_2 - C_{12}$ ) アルキルより成る群から選ばれ、ここでZは硫黄、酸素又は窒素から選ばれ；

A及びBは独立してNH、 $NR_6$ 、硫黄、酸素又は炭素から選ばれてヘテロ芳香環系を形成し；

$R_2$ 、 $R_3$  及び  $R_4$  は独立して水素、ハロゲン、 $NO_2$ 、 $N=C(R_8)(R_9)$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-OR_8$ 、ペルハロアルキル、 $-(CO)NR_8R_9$ 、 $-(CO)R_8$ 、 $-(CO)OR_8$ 、 $-O(CO)R_8$ 、 $-NH(CO)R_8$  より成る第1の群から、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、( $C_5 - C_7$ ) シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ビスシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルより成る第2の群から選ばれ、ここで該第2の群の1個もしくはそれより多いメンバーは、存在する場合、場合により  $R_{10}$  で置換されていることができ且つここで1個もしくはそれより多いヘテロ原子は、存在する場合、独立してO、N又はSから選ばれ；

$R_5$  はなしであるか、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、( $C_5 - C_7$ ) シクロアルケニル、ビスシクロアルキル；場合により  $R_{10}$  で置換されていることができる  $CH_2(CO)R_7$ 、 $CH_2(CO)NHR_8$ 、 $CH_2(CO)NR_8R_9$  及び  $CH_2(CO)OR_7$  より成る群から選ばれ；

$R_6$  及び  $R_7$  は独立して直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_8$ ) アルキル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ペルハロアルキル、ペルハロシクロアルキル、アリール、アラルキル、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アラルコキシ

ルアルキル、ペルハロアリアル、アルキルヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリロアルキル、ペルハロヘテロシクリロアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアラルキル、アルキルアリアル、ペルハロヘテロアリアル、アシル、ベンゾイル、アルコキシアルキル、チオアルキル及びチオアリアルより成る群から選ばれ、ここで該群のメンバーは場合により $R_{10}$ で置換されていることができ；

$R_8$  及び  $R_9$  は独立して直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、アルコシアリアル、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アルコシアリアル、ペルハロアルキル、( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、ペルハロシクロアルキル、ハロヘテロシクロアルキル、シアノヘテロシクロアルキル、ペルハロヘテロシクロアルキル、( $C_5 - C_7$ ) シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ビスシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアラルキル、ペルハロアリアル、ペルハロヘテロアリアルより成る群から選ばれ、ここで該群の置換基は場合により $R_{10}$ で置換されていることができ；

$R_{10}$  はハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、オキソ、ペルハロアルキル ( $C_1 - C_6$ ) 又はオキシムから選ばれ；

Xはハライドイオン、酢酸イオン、過塩素酸イオン、スルホン酸イオン、シュウ酸イオン、クエン酸イオン、トシレートイオン、マレイン酸イオン、メシレートイオン、炭酸イオン、亜硫酸イオン、リン酸水素イオン、ホスホン酸イオン、リン酸イオン、 $BF_4^-$  及び  $PF_6^-$  より成る群から選ばれ、

但し、基／置換基が同じもしくは隣接する炭素もしくは窒素原子上に存在する場合、それらは場合により一緒になって、場合により1個もしくはそれより多い二重結合を含有していることができ且つ場合によりO、N又はSから選ばれる1個もしくはそれより多いヘテロ原子を含有していることができる5もしくは6もしくは7員環を形成することができる]

により示される化合物又はその製薬学的に許容され得る塩の、AGEの堆積により引き起こされる糖尿病性障害ならびに老化－関連疾患の処置における堆積したAGEの破壊のために有用な薬剤の製造における使用。

【手続補正3】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項33

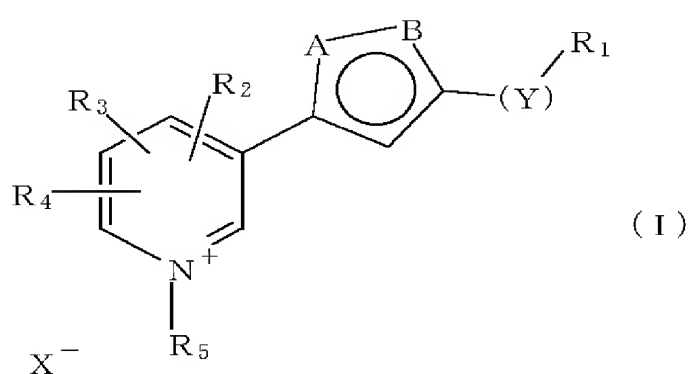
【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項33】

式(1)

【化3】



【式中、

$R_1$  は直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、( $C_5 - C_7$ ) シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ビスシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロアリアル

、ヘテロアラルキルから選ばれ、ここで1個もしくはそれより多いヘテロ原子は、存在する場合、独立してO、N又はSから選ばれ且つ場合により置換されていることができ、ここで置換基はハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、オキソ及びオキシムより成る第1の群から、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状( $C_1 - C_8$ )アルキル、( $C_3 - C_7$ )シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ペルハロアルキル、ペルハロシクロアルキル、アリール、アラルキル、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アラルコキシアルキル、ペルハロアリール、アルキルヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリロアルキル、ペルハロヘテロシクリロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルキルアリール、ペルハロヘテロアリール、アシル、アルコキシアルキル、チオアルキル及びチオアリールより成る第2の群から選ばれ、ここで該第2の群からの置換基は場合により $R_{10}$ で置換されていることができ、そして場合により且つ独立して $-(CO)O-$ 、 $-(CO)NH-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(SO)-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-(SO_2)NH-$ 又は $-NH(CO)-$ で架橋されていることができ；

Yはなし、( $C_1 - C_{12}$ )アルキル-Z又は( $C_2 - C_{12}$ )アルキルより成る群から選ばれ、ここでZは硫黄、酸素又は窒素から選ばれ；

A及びBは独立してNH、 $NR_6$ 、硫黄、酸素又は炭素から選ばれてヘテロ芳香環系を形成し；

$R_2$ 、 $R_3$ 及び $R_4$ は独立して水素、ハロゲン、 $NO_2$ 、 $N=C(R_8)(R_9)$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-OR_8$ 、ペルハロアルキル、 $-(CO)NR_8R_9$ 、 $-(CO)R_8$ 、 $-(CO)OR_8$ 、 $-O(CO)R_8$ 、 $-NH(CO)R_8$ より成る第1の群から、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状( $C_1 - C_{12}$ )アルキル、( $C_2 - C_{12}$ )アルケニル、( $C_3 - C_7$ )シクロアルキル、( $C_5 - C_7$ )シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ビシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルより成る第2の群から選ばれ、ここで該第2の群の1個もしくはそれより多いメンバーは、存在する場合、場合により $R_{10}$ で置換されていることができ且つここで1個もしくはそれより多いヘテロ原子は、存在する場合、独立してO、N又はSから選ばれ；

$R_5$ はなしであるか、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状( $C_1 - C_{12}$ )アルキル、( $C_2 - C_{12}$ )アルケニル、( $C_3 - C_7$ )シクロアルキル、( $C_5 - C_7$ )シクロアルケニル、ビシクロアルキル；場合により $R_{10}$ で置換されていることができる $CH_2(CO)R_7$ 、 $CH_2(CO)NHR_8$ 、 $CH_2(CO)NR_8R_9$ 及び $CH_2(CO)OR_7$ より成る群から選ばれ；

$R_6$ 及び $R_7$ は独立して直鎖状もしくは分枝鎖状( $C_1 - C_8$ )アルキル、( $C_3 - C_7$ )シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ペルハロアルキル、ペルハロシクロアルキル、アリール、アラルキル、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アラルコキシアルキル、ペルハロアリール、アルキルヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリロアルキル、ペルハロヘテロシクリロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルキルアリール、ペルハロヘテロアリール、アシル、ベンゾイル、アルコキシアルキル、チオアルキル及びチオアリールより成る群から選ばれ、ここで該群のメンバーは場合により $R_{10}$ で置換されていることができ；

$R_8$ 及び $R_9$ は独立して直鎖状もしくは分枝鎖状( $C_1 - C_{12}$ )アルキル、アルコキシアリール、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アルコシアリール、ペルハロアルキル、( $C_2 - C_{12}$ )アルケニル、( $C_3 - C_7$ )シクロアルキル、ペルハロシクロアルキル、ハロヘテロシクロアルキル、シアノヘテロシクロアルキル、ペルハロヘテロシクロアルキル、( $C_5 - C_7$ )シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ビシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ペルハロアリール、ペルハロヘテロアリールより成る群から選ばれ、ここで該群の置換基は場合により $R_{10}$ で置換されていることができ；

$R_{10}$ はハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、オキソ、ペルハロアルキル( $C_1 - C_6$ )又はオキシムから選ばれ；

Xはハライドイオン、酢酸イオン、過塩素酸イオン、スルホン酸イオン、シュウ酸イオン、クエン酸イオン、トシレートイオン、マレイン酸イオン、メシレートイオン、炭酸イオン、亜硫酸イオン、リン酸水素イオン、ホスホン酸イオン、リン酸イオン、 $\text{BF}_4^-$  及び  $\text{PF}_6^-$  より成る群から選ばれ、

但し、基／置換基が同じもしくは隣接する炭素もしくは窒素原子上に存在する場合、それらは場合により一緒になって、場合により1個もしくはそれより多い二重結合を含有していることができ且つ場合によりO、N又はSから選ばれる1個もしくはそれより多いヘテロ原子を含有していることができる5もしくは6もしくは7員環を形成することができる]

により示される化合物又はその製薬学的に許容され得る塩の、哺乳類においてAGEの生成を妨げるために用いられる薬剤の製造における使用。

【手続補正4】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項4 6

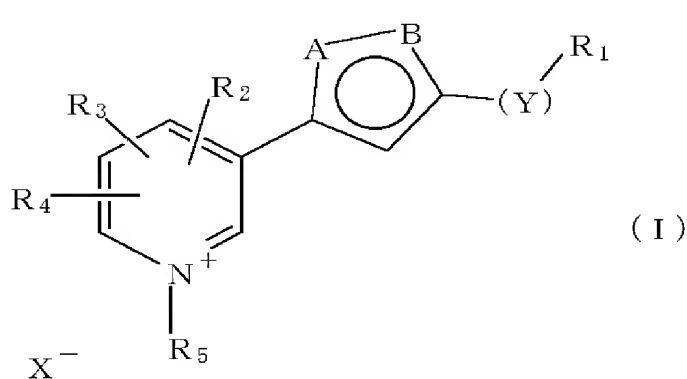
【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項46】

式(I)

【化4】



【式中、

$R_1$  は直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、( $C_5 - C_7$ ) シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ビスシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルから選ばれ、ここで1個もしくはそれより多いヘテロ原子は、存在する場合、独立してO、N又はSから選ばれ且つ場合により置換されていることができ、ここで置換基はハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、オキソ及びオキシムより成る第1の群から、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_8$ ) アルキル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ペルハロアルキル、ペルハロシクロアルキル、アリール、アラルキル、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アラルコキシアルキル、ペルハロアリール、アルキルヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ペルハロヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルキルアリール、ペルハロヘテロアリール、アシル、アルコキシアルキル、チオアルキル及びチオアリールより成る第2の群から選ばれ、ここで該第2の群からの置換基は場合により  $R_{10}$  で置換されていることができ、そして場合により且つ独立して  $-(CO)O-$ 、 $-(CO)NH-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(SO)-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-(SO_2)NH-$  又は  $-NH(CO)-$  で架橋されていることができ；

Yはなし、( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル-Z又は( $C_2 - C_{12}$ ) アルキルより成る群から選ばれ、ここでZは硫黄、酸素又は窒素から選ばれ；

A及びBは独立してNH、 $NR_6$ 、硫黄、酸素又は炭素から選ばれてヘテロ芳香環系を形

成し；

$R_2$ 、 $R_3$  及び  $R_4$  は独立して水素、ハロゲン、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{N}=\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ 、 $-\text{OR}_8$ 、ペルハロアルキル、 $-(\text{CO})\text{NR}_8(\text{R}_9)$ 、 $-(\text{CO})\text{R}_8$ 、 $-(\text{CO})\text{OR}_8$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}_8$ 、 $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}_8$  より成る第1の群から、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状( $\text{C}_1-\text{C}_{12}$ )アルキル、( $\text{C}_2-\text{C}_{12}$ )アルケニル、( $\text{C}_3-\text{C}_7$ )シクロアルキル、( $\text{C}_5-\text{C}_7$ )シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ビスシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロアリール、ヘテロアラールキルより成る第2の群から選ばれ、ここで該第2の群の1個もしくはそれより多いメンバーは、存在する場合、場合により  $\text{R}_{10}$  で置換されていることができ且つここで1個もしくはそれより多いヘテロ原子は、存在する場合、独立してO、N又はSから選ばれ；

$R_5$  はなしであるか、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状( $\text{C}_1-\text{C}_{12}$ )アルキル、( $\text{C}_2-\text{C}_{12}$ )アルケニル、( $\text{C}_3-\text{C}_7$ )シクロアルキル、( $\text{C}_5-\text{C}_7$ )シクロアルケニル、ビスシクロアルキル；場合により  $\text{R}_{10}$  で置換されていることができる  $\text{CH}_2(\text{CO})\text{R}_7$ 、 $\text{CH}_2(\text{CO})\text{NHR}_8$ 、 $\text{CH}_2(\text{CO})\text{NR}_8(\text{R}_9)$  及び  $\text{CH}_2(\text{CO})\text{OR}_7$  より成る群から選ばれ；

$R_6$  及び  $R_7$  は独立して直鎖状もしくは分枝鎖状( $\text{C}_1-\text{C}_8$ )アルキル、( $\text{C}_3-\text{C}_7$ )シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ペルハロアルキル、ペルハロシクロアルキル、アリール、アラールキル、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アラールコキシアルキル、ペルハロアリール、アルキルヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリロアルキル、ペルハロヘテロシクリロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラールキル、アルキルアリール、ペルハロヘテロアリール、アシル、ベンゾイル、アルコキシアルキル、チオアルキル及びチオアリールより成る群から選ばれ、ここで該群のメンバーは場合により  $\text{R}_{10}$  で置換されていることができ；

$R_8$  及び  $R_9$  は独立して直鎖状もしくは分枝鎖状( $\text{C}_1-\text{C}_{12}$ )アルキル、アルコキシアリール、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アルコキシアリール、ペルハロアルキル、( $\text{C}_2-\text{C}_{12}$ )アルケニル、( $\text{C}_3-\text{C}_7$ )シクロアルキル、ペルハロシクロアルキル、ハロヘテロシクロアルキル、シアノヘテロシクロアルキル、ペルハロヘテロシクロアルキル、( $\text{C}_5-\text{C}_7$ )シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ビスシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロアリール、ヘテロアラールキル、ペルハロアリール、ペルハロヘテロアリールより成る群から選ばれ、ここで該群の置換基は場合により  $\text{R}_{10}$  で置換されていることができ；

$\text{R}_{10}$  はハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、オキソ、ペルハロアルキル( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )又はオキシムから選ばれ；

Xはハライドイオン、酢酸イオン、過塩素酸イオン、スルホン酸イオン、シュウ酸イオン、クエン酸イオン、トシレートイオン、マレイン酸イオン、メシレートイオン、炭酸イオン、亜硫酸イオン、リン酸水素イオン、ホスホン酸イオン、リン酸イオン、 $\text{BF}_4^-$  及び  $\text{PF}_6^-$  より成る群から選ばれ、

但し、基/置換基が同じもしくは隣接する炭素もしくは窒素原子上に存在する場合、それらは場合により一緒になって、場合により1個もしくはそれより多い二重結合を含有していることができ且つ場合によりO、N又はSから選ばれる1個もしくはそれより多いヘテロ原子を含有していることができる5もしくは6もしくは7員環を形成することができる]

により示される化合物又はその製薬学的に許容され得る塩の、哺乳類の体細胞からフリーラジカルを掃去するために有用な薬剤の製造における使用。

【手続補正5】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項55

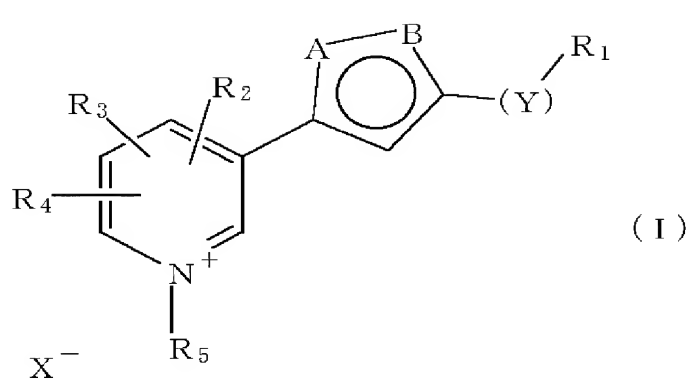
【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項55】

式(I)：

【化5】



〔式中、

$R_1$  は直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、( $C_5 - C_7$ ) シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ビスシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルから選ばれ、ここで1個もしくはそれより多いヘテロ原子は、存在する場合、独立してO、N又はSから選ばれ且つ場合により置換されていることができ、ここで置換基はハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、オキソ及びオキシムより成る第1の群から、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_8$ ) アルキル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ペルハロアルキル、ペルハロシクロアルキル、アリール、アラルキル、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アラルコキシアルキル、ペルハロアリール、アルキルヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ペルハロヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルキルアリール、ペルハロヘテロアリール、アシル、アルコキシアルキル、チオアルキル及びチオアリールより成る第2の群から選ばれ、ここで該第2の群からの置換基は場合により  $R_{10}$  で置換されていることができ、そして場合により且つ独立して  $-(CO)O-$ 、 $-(CO)NH-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(SO)-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-(SO_2)NH-$  又は  $-NH(CO)-$  で架橋されていることができ；

Yはなし、( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル-Z又は( $C_2 - C_{12}$ ) アルキルより成る群から選ばれ、ここでZは硫黄、酸素又は窒素から選ばれ；

A及びBは独立してNH、 $NR_6$ 、硫黄、酸素又は炭素から選ばれてヘテロ芳香環系を形成し；

$R_2$ 、 $R_3$  及び  $R_4$  は独立して水素、ハロゲン、 $NO_2$ 、 $N=C(R_8)(R_9)$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-OR_8$ 、ペルハロアルキル、 $-(CO)NR_8R_9$ 、 $-(CO)R_8$ 、 $-(CO)OR_8$ 、 $-O(CO)R_8$ 、 $-NH(CO)R_8$  より成る第1の群から、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、( $C_5 - C_7$ ) シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ビスシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルより成る第2の群から選ばれ、ここで該第2の群の1個もしくはそれより多いメンバーは、存在する場合、場合により  $R_{10}$  で置換されていることができ且つここで1個もしくはそれより多いヘテロ原子は、存在する場合、独立してO、N又はSから選ばれ；

$R_5$  はなしであるか、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、( $C_5 - C_7$ ) シクロアルケニル、ビスシクロアルキル；場合により  $R_{10}$  で置換されていることができる  $CH_2(CO)R_7$ 、 $CH_2(CO)NHR_8$ 、 $CH_2(CO)NR_8R_9$  及び  $CH_2(CO)OR_7$  より成る群から選ばれ；

$R_6$  及び  $R_7$  は独立して直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_8$ ) アルキル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ペルハロアルキル、ペルハロシクロアルキル、アリール、アラルキル、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アラルコキシアルキル、ペルハロアリール、アルキルヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリロアルキル、ペルハロヘテロシクリロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルキルアリール、ペルハロヘテロアリール、アシル、ベンゾイル、アルコキシアルキル、チオアルキル及びチオアリールより成る群から選ばれ、ここで該群のメンバーは場合により  $R_{10}$  で置換されていることができ；

$R_8$  及び  $R_9$  は独立して直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、アルコシアリール、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アルコシアリール、ペルハロアルキル、( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、ペルハロシクロアルキル、ハロヘテロシクロアルキル、シアノヘテロシクロアルキル、ペルハロヘテロシクロアルキル、( $C_5 - C_7$ ) シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ビスシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ペルハロアリール、ペルハロヘテロアリールより成る群から選ばれ、ここで該群の置換基は場合により  $R_{10}$  で置換されていることができ；

$R_{10}$  はハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、オキソ、ペルハロアルキル ( $C_1 - C_6$ ) 又はオキシムから選ばれ；

Xはハライドイオン、酢酸イオン、過塩素酸イオン、スルホン酸イオン、シュウ酸イオン、クエン酸イオン、トシレートイオン、マレイン酸イオン、メシレートイオン、炭酸イオン、亜硫酸イオン、リン酸水素イオン、ホスホン酸イオン、リン酸イオン、 $BF_4^-$  及び  $PF_6^-$  より成る群から選ばれ、

但し、基／置換基が同じもしくは隣接する炭素もしくは窒素原子上に存在する場合、それらは場合により一緒になって、場合により1個もしくはそれより多い二重結合を含有していることができ且つ場合によりO、N又はSから選ばれる1個もしくはそれより多いヘテロ原子を含有していることができる5もしくは6もしくは7員環を形成することができる]

により示される化合物又はその化粧品学的に許容され得る塩を、化粧品学的に許容され得る希釈剤、担体又は賦形剤との混合物において含む、化粧品学的組成物。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0115

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0115】

式中、

$R_1$  は直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_{12}$ ) アルキル、( $C_2 - C_{12}$ ) アルケニル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、( $C_5 - C_7$ ) シクロアルケニル、ビスシクロアルキル、ビスシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルから選ばれ、ここで1個もしくはそれより多いヘテロ原子は、存在する場合、独立してO、N又はSから選ばれ且つ場合により置換されていることができ、ここで置換基はハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、オキソ及びオキシムより成る第1の群から、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状 ( $C_1 - C_8$ ) アルキル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ペルハロアルキル、ペルハロシクロアルキル、アリール、アラルキル、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アラルコキシアルキル、ペルハロアリール、アルキルヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリロアルキル、ペルハロヘテロシクリロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルキルアリール、ペルハロヘテロアリール、アシル、アルコキシアルキル、チオアルキル及び

【手続補正書】

【提出日】平成15年2月13日(2003.2.13)



## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0116

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0116】

チオアリールより成る第2の群から選ばれ、ここで該第2の群からの置換基は場合により  $R_{10}$  で置換されていることができ、そして場合により且つ独立して  $-(CO)O-$ 、 $-(CO)NH-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(SO)-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-(SO_2)NH-$ 又は $-NH(CO)-$ で架橋されていることができ；

Yはなし(nul1)、 $(C_1-C_{12})$ アルキル-Z又は $(C_2-C_{12})$ アルキルより成る群から選ばれ、ここでZは硫黄、酸素又は窒素から選ばれ；

A及びBは独立してNH、 $NR_6$ 、硫黄、酸素又は炭素から選ばれてヘテロ芳香環系を形成し；

$R_2$ 、 $R_3$ 及び $R_4$ は独立して水素、ハロゲン、 $NO_2$ 、 $N=C(R_8)(R_9)$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-OR_8$ 、ペルハロアルキル、 $-(CO)NR_8R_9$ 、 $-(CO)R_8$ 、 $-(CO)OR_8$ 、 $-O(CO)R_8$ 、 $-NH(CO)R_8$ より成る第1の群から、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状 $(C_1-C_{12})$ アルキル、 $(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $(C_3-C_7)$ シクロアルキル、 $(C_5-C_7)$ シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ビシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルより成る第2の群から選ばれ、ここで該第2の群の1個もしくはそれより多いメンバーは、存在する場合、場合により $R_{10}$ で置換されていることができ且つここで1個もしくはそれより多いヘテロ原子は、存在する場合、独立してO、N又はSから選ばれ；

$R_5$ はなしであるか、あるいは直鎖状もしくは分枝鎖状 $(C_1-C_{12})$ アルキル、 $(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $(C_3-C_7)$ シクロアルキル、 $(C_5-C_7)$ シクロアルケニル、ビシクロアルキル；場合により $R_{10}$ で置換されていることができる $CH_2(CO)R_7$ 、 $CH_2(CO)NHR_8$ 、 $CH_2(CO)NR_8R_9$ 及び $CH_2(CO)OR_7$ より成る群から選ばれ；

$R_6$ 及び $R_7$ は独立して直鎖状もしくは分枝鎖状 $(C_1-C_8)$ アルキル、 $(C_3-C_7)$ シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ペルハロアルキル、ペルハロシクロアルキル、アリール、アラルキル、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アラルコキシアルキル、ペルハロアリール、アルキルヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリロアルキル、ペルハロヘテロシクリロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルキルアリール、ペルハロヘテロアリール、アシル、ベンゾイル、アルコキシアルキル、チオアルキル及びチオアリールより成る群から選ばれ、ここで該群のメンバーは場合により $R_{10}$ で置換されていることができ；

$R_8$ 及び $R_9$ は独立して直鎖状もしくは分枝鎖状 $(C_1-C_{12})$ アルキル、アルコキシアリール、アルコキシアルキル、アルコキシシクロアルキル、アルコキシアリール、ペルハロアルキル、 $(C_2-$

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		Int. Appl. No. PCT/JP 02/01137
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D409/14 C07D413/14 A61K31/4439 A61P3/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim no.
X	TUPPER, D. E.; ET AL.: "The Synthesis and Reaction of 4-(2-and 3-Thienyl)-tetrahydroisoquinolines" J. HETEROCYCL., vol. 33, no. 4, 1996, pages 1123-1129, XP001083815 compounds 4a and 4b page 1125 -page 1126	1
X	WESTPHAL, O.; JOOS, A.: "Synthesis of new thiazolo[3,2-a]pyridinium salts" ANGEW. CHEM., vol. 8, no. 1, 1969, page 74 XP001085199 compound (2) with R1 = 2-Furyl or 2-Pyridyl	1
--- -/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of this C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
<b>* Special categories of cited documents:</b> *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other specification (as specified) *O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority claim date(s) *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such contribution being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 July 2002		Date of mailing of the international search report 23/07/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5816 Patentstrasse 2 CH - 8000 Luzern Tel. (+41-76) 340-6040, Tx. 31 051 epo nl Fax: (+41-76) 340-6040		Authorized officer Seelmann, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. Appl. No. PCT/IB 02/01137
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 563 686 A (BAYER AG) 6 October 1993 (1993-10-06) claim 1; examples 57,59; table 1	75
A	US 5 272 176 A (ULRICH PETER C ET AL) 21 December 1993 (1993-12-21) cited in the application claim 1	1-81
A	WO 00 66101 A (HOPE CITY) 9 November 2000 (2000-11-09) claim 1	1-81
A,P	WO 01 25208 A (SANKARANARAYANAN ALANGUDI) 12 April 2001 (2001-04-12) claim 1	1-81
A,P	WO 01 25209 A (SANKARANARAYANAN ALANGUDI) 12 April 2001 (2001-04-12) claim 1	1-81

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				Initial Application No	
Information on patent family members				PC1/18 02/01137	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
EP 0563686	A	06-10-1993	DE 4210502 A1	07-10-1993	
			AU 3548093 A	07-10-1993	
			CA 2092885 A1	01-10-1993	
			EP 0563686 A1	06-10-1993	
			JP 6049045 A	22-02-1994	
			ZA 9302257 A	14-10-1993	
US 5272176	A	21-12-1993	US 5128360 A	07-07-1992	
			US 4665192 A	12-05-1987	
			US 4758583 A	19-07-1988	
			US 5476849 A	19-12-1995	
			US 5514676 A	07-05-1996	
			US 5534540 A	09-07-1996	
			US 5175192 A	29-12-1992	
			US 5137916 A	11-08-1992	
			US 5100919 A	31-03-1992	
			US 5106877 A	21-04-1992	
			US 5114943 A	19-05-1992	
			US 5218001 A	08-06-1993	
			US 5254593 A	19-10-1993	
			US 5326779 A	05-07-1994	
			US 5468777 A	21-11-1995	
			US 5801200 A	01-09-1998	
			US 5733933 A	31-03-1998	
			US 5733524 A	31-03-1998	
			US 5238963 A	24-08-1993	
			US 5334617 A	02-08-1994	
			US 5399560 A	21-03-1995	
			US 5318982 A	07-06-1994	
			US 5358960 A	25-10-1994	
			AU 8449591 A	02-03-1992	
			NO 9202216 A2	20-02-1992	
			AT 48998 T	15-01-1990	
			AT 97741 T	15-12-1993	
			AU 583034 B2	20-04-1989	
			AU 4153185 A	11-10-1985	
			CA 1250587 A1	28-02-1989	
			CA 1294218 A1	14-01-1992	
			DE 3574973 D1	01-02-1990	
			DE 3587667 D1	05-01-1994	
			DE 3587667 T2	17-03-1994	
			EP 0175764 A1	02-04-1986	
			EP 0322402 A2	28-06-1989	
			JP 5172813 A	13-07-1993	
			JP 61501706 T	14-08-1986	
			US 5316754 A	31-05-1994	
			NO 8504169 A1	26-09-1985	
			US 4900747 A	13-02-1990	
			US 6114323 A	05-09-2000	
			US 5766856 A	16-06-1998	
			US RE35465 E	25-02-1997	
			US 5852174 A	28-12-1998	
			US 5612532 A	18-03-1997	
			US 5811075 A	22-09-1998	
			US 5128122 A	07-07-1992	
			US 5140048 A	18-08-1992	
			US 5096703 A	17-03-1992	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
Information on patent family members

International Application No.  
PCT/IB 02/01137

Patent document cited in search report	Publication date	Parent family member(s)	Publication date
WO 0066101 A	09-11-2000	AU 4671100 A WO 0066101 A2	17-11-2000 09-11-2000
WO 0125208 A	12-04-2001	AU 5994299 A BR 9913746 A CN 1318056 T CZ 20011033 A3 WO 0125208 A1 PL 348327 A1 US 2001018524 A1	10-05-2001 23-04-2002 17-10-2001 15-08-2001 12-04-2001 20-05-2002 30-08-2001
WO 0125209 A	12-04-2001	AU 5994499 A CN 1329597 T CZ 20011808 A3 EP 1220843 A1 WO 0125209 A1 PL 348049 A1	10-05-2001 02-01-2002 15-08-2001 10-07-2002 12-04-2001 06-05-2002

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/4439	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/4545	A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 K	31/4709	A 6 1 K	31/4709	
A 6 1 P	1/00	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	1/16	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	9/10	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/00	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	13/12	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	15/10	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	25/00	A 6 1 P	15/10	
A 6 1 P	25/28	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	27/02	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	29/00	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	31/18	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/00	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	37/02	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	39/06	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	43/00	A 6 1 P	39/06	
C 0 7 D	401/14	A 6 1 P	43/00	1 0 1
C 0 7 D	409/14	A 6 1 P	43/00	1 0 5
C 0 7 D	413/14	C 0 7 D	401/14	
		C 0 7 D	409/14	
		C 0 7 D	413/14	

(81)指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

F ターム (参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB03 BB04 CC22 CC92 DD12 EE01  
 4C083 AC851 AC861 CC01 CC02 CC19 EE03 EE11 EE17  
 4C086 AA01 AA02 BC36 BC67 GA04 GA07 GA08 GA09 MA01 MA04  
 NA14 ZA01 ZA16 ZA31 ZA33 ZA40 ZA45 ZA66 ZA67 ZA75  
 ZA81 ZB07 ZB11 ZB21 ZB26 ZC35 ZC37 ZC41 ZC55

## 【要約の続き】

終産物)破壊剤、AGE阻害剤及びラジカル掃去剤の三重的作用により働き、それはそれらを種々の治療的及び化粧品学的用途において最も適したものとする。本発明は、これらの化合物を含む製薬学的及び化粧品学的組成物ならびに体細胞におけるAGE及び／又はラジカルの堆積により引き起こされる疾患の処置の方法も開示する。